SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-069712- -00000-0000
Fecha: 2012-04-27 16:50:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 459

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"INHIBIDORES CÍCLICO PÉPTIDO DE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C."**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07K 5/08**

71. SOLICITANTE **INTERMUNE, INC**

DOMICILIO BRISBANE, ESTADO DE CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 27 ABR 2012

(FORMA P 10)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-069712- -00000-0000 de radicación

Fecha: 2012-04-27 16:50:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 459

Act. 411 PRESENTACION Folios: 458

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	**(12) TIPO DE SOLICITUD**	☒ Patente de invención ☐ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/US2010/050298	**Fecha**	24-09-10
Publicación Internacional No.	WO 2011/038293 A1	**Fecha**	31-03-11

3 (54) TITULO "INHIBIDORES CÍCLICO PÉPTIDO DE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C"

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP

C07K 5/08

5 (71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
4.	**INTERMUNE, INC.**			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	3280 Bayshore Boulevard, Brisbane, California 94005, Estados Unidos de América.	No. TELÉFONO	3264270
CIUDAD	Brisbane	E-MAIL	jllcco@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO	California	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	Estado de Delaware, Estados Unidos de América.
PAÍS DE RESIDENCIA	Estados Unidos de América		

7 (72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1. BUCKMAN	Brad.	Estados Unidos de América
2. NICHOLAS	John, B.	Estados Unidos de América
3. BEIGELMAN	Leonid.	Estados Unidos de América
4. SEREBRYANY	Vladimir.	Estados Unidos de América
5. STOYCHEVA	Antitsa, Dimitrova.	Bélgica

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: jllcco@lloredacamacho.com

8 DATOS INVENTOR (ES)

PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Estados unidos de América	California	Oakland.	2042 Leimert Blvd, Oakland, CA 94602.
		Redwood City.	828 Sovereign Way, Redwood City, CA 94065
		San Mateo.	991 E. Grant Place, San Mateo, CA 94402
		Burlingame.	1277 El Camino Real Apt. 101 Burlingame, CA 94010
		Half Moon Bay.	1566 Mizzen Lane, Half Moon Bay, CA 94019.

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 (74) ☒ **REPRESENTANTE** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE	ALICIA	C.C 39.690.713 T.P .53.215

DIRECCIÓN	Calle 72 No 5-83 Piso 5to	No. TELÉFONO	3264270
CIUDAD	Bogotá	E-MAIL	jllcco@lloredacamacho.com
PAÍS	Colombia	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA	

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
	1. Estados Unidos de América	US	61/246,465	09/09/28
	2. Estados Unidos de América	US	61/324,251	10/04/14
	3. Estados Unidos de América	US	61/345,737	10/05/18
	4. Estados Unidos de América	US	61/346,238	10/05/19

11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas	Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar

14 AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 12-0027716	Fecha 20-03-12

15 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante
C.C 39.690.713 T.P 53215 Apoderado

16 ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios: 402
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 83
3. ☐ Dibujos y/o figuras — N° folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☒ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poderes, si fuera el caso.
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.
14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

1	**(12) TIPO DE SOLICITUD**	NUMERO DE RADICACIÓN
☐ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad		FECHA DE PRESENTACIÓN

4 (71) SOLICITANTE (S)

	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2.				
3.				
4.				

5 DATOS DEL SOLICITANTE

	PAÍS DE RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2.				
3.				
4.				

	TELÉFONO	FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
2.				
3.				
4.				

6 (72) INVENTOR (ES)

APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD
6. THRAILKILL 7. SEIWERT	Timothy Scott, D.	Estados Unidos de América.

7 DATOS INVENTOR (ES)

	DIRECCIÓN	CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6.	584 Castro St., #125 San Francisco, CA 94114	San Francisco.	California.	Estados Unidos de América
7.	828 Rockaway Beach Avenue, Pacifica, CA 94044.	Pacifica.	California.	Estados Unidos de América

9 (30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD

	PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

INHIBIDORES CÍCLICO PÉPTIDO DE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

APLICACIONES RELACIONADAS

[0001] Esta aplicación reivindica el beneficio de la Aplicación Provisional en los Estados Unidos con los Nros.: 61/246,465, introducida el 28 de septiembre de 2009; 61/324,251, introducida el 14 de abril de 2010; 61/345,737, introducida el 18 de mayo de 2010; y 61/346,238, introducida el 19 de mayo de 2010; cada una de las cuales se ha incorporado en su totalidad en este documento como referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Ámbito de la Invención

[0002] La presente invención se refiere a los compuestos, procesos para su síntesis, composiciones y métodos para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC).

Estado actual de la Técnica

[0003] La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es la infección crónica transmitida por la sangre más común en los Estados Unidos. Aunque el número de nuevas infecciones ha disminuido, el efecto de la infección crónica es substancial, y el Centro para el Control de Enfermedades estima que existen 3.9 millones de personas (1.8%) infectadas en los Estados Unidos. Las enfermedades hepáticas crónicas constituyen la decima causa de mortalidad entre adultos en los Estados Unidos, y son responsables de aproximadamente 25,000 muertes al año, lo que se traduciría en el 1% de las muertes totales. Los estudios indican que el 40% de las enfermedades hepáticas crónicas están relacionas con el VHC lo que resulta en unas 8,000-10,000 muertes al año. Las enfermedades hepáticas de grado terminal asociadas con el VHC determinan con frecuencia la necesidad de trasplante de hígado entre adultos.

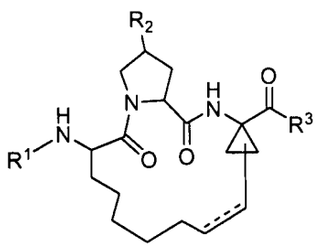
[0004] La terapia antiviral de la hepatitis C crónica ha evolucionado rápidamente en la última década y se han visto mejoras significativas en la eficacia del tratamiento. No obstante, aun con terapia de combinación usando IFN-α pegilado junto con ribavirina, el 40% al 50% de pacientes no pasan la terapia, es decir, no responden o recaen. Estos pacientes no tienen en la actualidad una alternativa terapéutica efectiva. En particular aquellos pacientes cuyas biopsias de hígado presentan una fibrosis avanzada o cirrosis tienen un alto riesgo de desarrollar complicaciones de enfermedades hepáticas avanzadas, incluyendo ascitis, ictericia, sangramiento de varices, encefalopatía, e insuficiencia hepática progresiva, así como un marcado incremento en el riesgo de carcinoma hepatocelular.

[0005] La elevada prevalencia de infecciones crónicas por el VHC tiene implicaciones de salud publica importantes por su efecto futuro en las enfermedades hepáticas crónicas en los Estados Unidos. Los datos obtenidos del "National Health and Nutrition Examination Survey" (NHANES III) indican que entre el final de la década de los sesenta y el principio de los años ochenta tuvo lugar un gran incremento en la tasa de nuevas infecciones por el VHC, particularmente entre personas de edades comprendidas entre los 20 y 40 años de edad. Se estima que el número de personas infectadas por periodos de 20 años o más podría cuadruplicarse entre 1990 a 2015, de 750,000 hasta por encima de 3 millones. El incremento proporcional de personas infectadas por 30 o 40 años sería aún mayor. Dado que el riesgo de contraer enfermedades hepáticas crónicas relacionadas con el VHC depende de la duración de la infección, y el riesgo de cirrosis aumenta progresivamente en personas infectadas por más de 20 años, esto se traduciría en un aumento substancial de la mortalidad relacionada con la cirrosis y la mortalidad entre pacientes infectados entre los años 1965 y 1985.

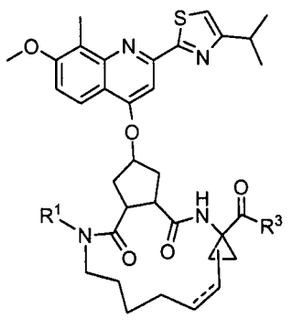
[0006] El VHC es un virus de la familia Flaviviridae envuelto en una cadena positiva de ARN. El genoma monocatenado VHC ARN es de aproximadamente 9500 nucleótidos de longitud y tiene una estructura única abierta (ORF) que codifica una poliproteína única de alrededor de 3000 aminoácidos. En células infectadas, esta poliproteína está segmentada en múltiples puntos por proteasas, tanto celulares como virales, para producir las proteínas estructurales y no-estructurales (NS) del virus. En el caso del VHC, la generación de proteínas no-estructurales maduras (NS2, NS3, NS4, NS4A, NS4B, NS5A, and NS5B) es efectuada por dos proteasas virales. La primera proteasa viral segmenta en la unión NS2-NS3 de la poliproteína. La segunda proteasa viral es la serina proteasa que está contenida dentro de la región N-terminal de NS3 (en lo sucesivo referida como "proteasa NS3"). La proteasa NS3 es la mediadora de todos los casos de segmentación subsiguientes en los sitios cadena abajo respecto a la posición de la NS3 en la poliproteína (es decir, los puntos localizados entre el C-terminal de la NS3 y el C-terminal de la poliproteína). La proteasa NS3 muestra actividad tanto en *cis*, en el sitio de segmentación NS3-NS4, como en *trans*, para los sitios restantes NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, and NS5A-NS5B. Se cree que la proteína NS4A cumple diferentes funciones, actuando como un co-factor para la proteasa NS3 y posiblemente ayudando en la localización de la membrana de NS3 y otros componentes virales replicados. Aparentemente, la formación del complejo entre NS3 y NS4A es necesaria para los eventos mediados por NS3 y mejora la eficiencia proteolítica en todos los sitios reconocidos por la NS3. La proteasa NS3 también muestra actividades con nucleótidos de trifosfatasa y helicasa ARN. NS5B es una polimerasa ARN ARN-dependiente involucrada en la replicación del VHC ARN.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0007] La presente configuración da a conocer compuestos de Fórmula general I o XII:



(I),



(XII)

O una sal aceptable farmacéuticamente o un profármaco del mismo, en el que:

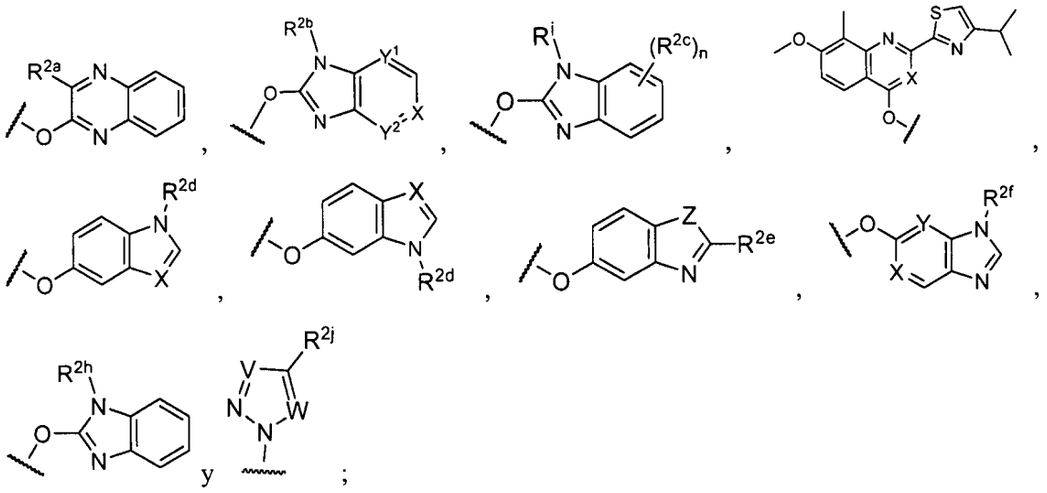
[0008] R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste de $-C(O)OR^{1e}$, heteroarilo opcionalmente substituido, y arilo opcionalmente substituido con uno o más sustituyentes donde cada uno se selecciona de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente substituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente substituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-C(O)OR^{1c}$, y heteroarilo.

[0009] R^{1e} se selecciona a partir del grupo que consiste de t-butilo, cicloalquilo, y heterociclilo.

[0010] R^{1a} y R^{1b} se toman junto con el nitrógeno al cual estaban enlazados para formar piperazinilo o morfolinilo, cada cual opcionalmente substituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente a partir de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)OR^{1c}$, $-C(O)R^{1d}$ opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido.

[0011] R^{1c} y R^{1d} se seleccionan cada uno por separado a partir del grupo que consiste de –H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo.

[0012] R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste de



X, Y, Y^1, e Y^2 se seleccionan cada uno de manera independiente de –CH– ó –N–, donde X e Y no son –CH–, y X, Y^1, y Y^2 no son todos –CH–; Z es O (oxígeno) ó S (azufre); V y W se seleccionan cada uno de manera independiente de $–CR^{2k}–$ ó –N–, donde V y W no son ambos $–CR^{2k}–$; n es 1, 2 ó 3; y R^{2j} y R^{2k} se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo que consiste de H, halo, arilo opcionalmente substituido, heteroarilo opcionalmente substituido; o R^{2j} y R^{2k} forman juntos un anillo arilo substituido opcionalmente por 1-3 R^{2g}.

[0013] R^{2a}, R^{2e} y R^{2g} se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de halo, $–C(O)OR^{1c}$, –C(O)NR'R", –NR'R", –NHC(O)NR'R", $–NHC(O)OR^{1c}$, $–NHS(O)_2R^{1c}$, opcionalmente substituido C_{1-6} alquilo con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente substituido, arilo opcionalmente substituido, y heteroarilo opcionalmente substituido.

[0014] Cada $\mathbf{R^{2c}}$ se selecciona de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, $–C(O)O\mathbf{R^{1c}}$, –C(O)N**R'R"**, –N**R'R"**, –NHC(O)N**R'R"**, $–NHC(O)O\mathbf{R^{1c}}$, $–NHS(O)_2\mathbf{R^{1c}}$, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, arilalquilo, porciones policíclicas, arilo, y heteroarilo, donde dichos C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, arilalquilo, porciones policíclicas, arilo, heteroarilo cada uno es opcionalmente substituido con uno ó más $\mathbf{R^{12}}$. Cada $\mathbf{R^{12}}$ se selecciona de manera independiente a partir del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, heteroarilo, arilalquilo, arilo, –F (fluoroo), –Cl (Cloro), –CN, $–CF_3$, $–OCF_3$, –C(O)N**R'R"** y –N**R'R"**, donde dichos C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, heteroarilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, y arilo son cada uno opcionalmente substituidos con uno ó más $\mathbf{R^{12a}}$. Cada $\mathbf{R^{12a}}$ se selecciona de manera independiente a partir del grupo que consiste de –F, –Cl, $–CF_3$, $–OCF_3$, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{3-7} cicloalquilo, y arilo.

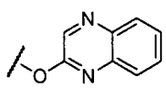
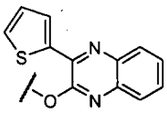
[0015] Cada N**R'R"** se selecciona separadamente donde **R'** y **R"** se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo que consiste de –H (hidrógeno), halo,–C(O)N**R'R"**, C_{1-6} alquilo opcionalmente substituido, C_{2-6} alquenilo opcionalmente substituido, C_{1-6} alcoxi opcionalmente substituido, arilo opcionalmente substituido, arilalquilo opcionalmente substituido y heteroarilo opcionalmente substituido; ó **R'**y **R"** se toman junto con el nitrógeno al cual están enlazados para formar el heterociclilo.

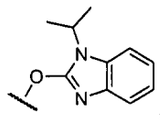
[0016] R^{2b}, R^{2d}, y R^{2f} se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo substituido opcionalmente con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilalquilo, arilo substituido opcionalmente, heteroarilo substituido opcionalmente; R^{2h} se selecciona a partir del grupo que consiste de propilo, butilo y fenilo; R^{i} es C_{1-6} alquilo substituido opcionalmente con hasta 5 fluoroo.

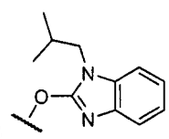
[0017] R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$, $-NHS(O)_2OR^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$; donde R^{3a} se selecciona a partir del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, $-(CH_2)_qC_{6\,o\,10}$ arilo, y un heteroarilo, cada uno substituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxi, –COOH, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente con hasta 5 fluoroo, y C_{1-6} alcoxi sustituido opcionalmente con hasta 5 fluoroo.

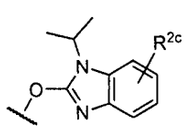
[0018] R^{3b} and R^{3c} son cada uno separadamente un átomo de hidrógeno, ó seleccionados separadamente a partir del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, y $C_{6\,ó\,10}$ arilo, cada uno substituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno de manera independiente seleccionado a partir del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxi, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, fenilo, C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoroo, y C_{1-6} alcoxi sustituido con hasta 5 fluoroo; ó R^{3b} y R^{3c} se toman junto con el nitrógeno al cual están enlazados para formar un anillo heterocíclico de tres-a-seis-miembros, enlazados a la estructura madre a través de un nitrógeno, y el anillo heterocíclico es sustituido opcionalmente con uno ó más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, y fenilo; cada t es de manera independiente 0, 1 o 2; y cada q es de manera independiente 0, 1 o 2.

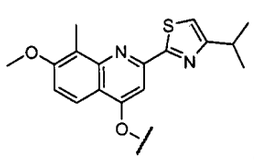
[0019] Cualquier enlace representado por una línea interrumpida y una línea sólida representa un enlace seleccionado a partir del grupo que consiste de un enlace simple y un doble enlace.

[0020] Dado que si R^2 es  ó  , luego R^1 no es un fenilo.

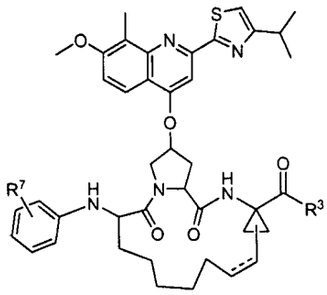
[0021] Dado que si R^2 es  , luego R^1 no es –C(O)O-t-butilo, fenilo, ó fenilo sustituido con uno ó más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste de fluoroo, cloro y $–CF_3$.

[0022] Dado que si R^2 es  , luego R^1 no es –C(O)O-t-butilo o fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste de fluoroo y $–CF_3$.

[0023] Dado que si R^2 es  y R^{2c} es –F o metilo, luego R^1 no es –C(O)O-t-butilo o fenilo.

[0024] Dado que si R^2 es  , luego R^1 no es –C(O)O-t-butilo, benzoxazilo, t-butiltiazilo, fenilo o fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste de fluoroo, cloro, metilo, $–CF_3$ y $–OCF_3$.

[0025] Algunas configuraciones dan a conocer un compuesto que tiene la estructura de la Formula IIa-1:



(IIa-1)

o una sal aceptable farmacéuticamente o un profármaco en el que R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$, $-NHS(O)_2OR^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$; donde R^{3a} se selecciona a partir del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, $-(CH_2)_qC_{6\ o\ 10}$ arilo, y un heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada cual seleccionado de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxi, –COOH, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente con hasta 5 fluoroo, y C_{1-6} alcoxi sustituido opcionalmente con hasta 5 fluoroo.

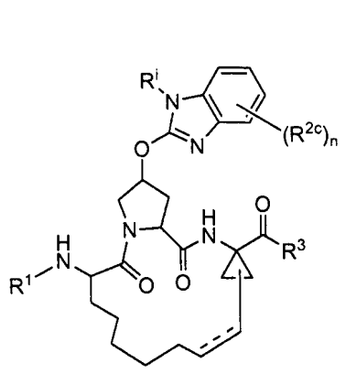
[0026] R^{3b} y R^{3c} son cada uno separadamente un átomo de hidrógeno, o seleccionados separadamente a partir del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, y $C_{6\ o\ 10}$ arilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada cual seleccionado de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxi, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, fenilo, C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoroo, y C_{1-6} alcoxi sustituido con hasta 5 fluoroo; o R^{3b} y R^{3c} se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo heterocíclico de tres-a-seis-miembros, enlazados a la estructura madre por medio de un nitrógeno, y el anillo heterocíclico es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada cual seleccionado de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, y fenilo.

[0027] Cada t es de manera independiente 0, 1 o 2; y cada q es de manera independiente 0, 1 o 2.

[0028] R^7 se selecciona a partir del grupo que consiste de $-NH_2$, $-NH_2{\cdot}HCl$, –COOH, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$ y heteroarilo que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N o O; R^{1a} y R^{1b} se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar piperazinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)OR^{1c}$, $-C(O)R^{1d}$ opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido, y opcionalmente sustituido heteroarilo; R^{1c} y R^{1d} se seleccionan cada uno separadamente a partir del grupo que consiste de –H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo.

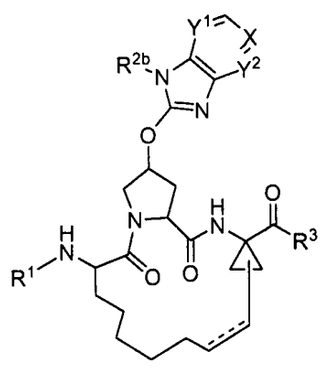
[0029] Todo enlace representado por una línea interrumpida y una línea sólida representa un enlace seleccionado a partir del grupo que consiste de un enlace simple y un doble enlace.

[0030] Algunas configuraciones dan a conocer un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula III o IV:



(III)

ó



(IV)

O una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de la misma donde R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste de $-C(O)OR^{1e}$, heteroarilo opcionalmente sustituido, y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-C(O)OR^{1c}$, y heteroarilo.

[0031] R^{1e} se selecciona a partir del grupo que consiste de t-butilo, cicloalquilo, y heterociclilo.

[0032] R^{1a} y R^{1b} se toman junto con el nitrógeno al cual están enlazados para formar piperazinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)OR^{1c}$, $-C(O)R^{1d}$ opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido.

[0033] R^{1c} y R^{1d} se seleccionan cada uno separadamente a partir del grupo que consiste de –H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo.

[0034] **X**, **Y**, $\mathbf{Y^1}$, y $\mathbf{Y^2}$ se seleccionan cada uno de manera independiente de –CH– ó –N–, donde **X** e **Y** no son –CH–, y **X**, $\mathbf{Y^1}$, e $\mathbf{Y^2}$ no son todos –CH–;

[0035] R^{2b} se selecciona a partir del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilalquilo, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

[0036] Cada $\mathbf{R^{2c}}$ se selecciona de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, $-C(O)O\mathbf{R^{1c}}$, $-C(O)N\mathbf{R'R''}$, $-N\mathbf{R'R''}$, $-NHC(O)N\mathbf{R'R''}$, $-NHC(O)O\mathbf{R^{1c}}$, $-NHS(O)_2\mathbf{R^{1c}}$, C_{2-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, arilalquilo, porciones policíclicas, arilo, y heteroarilo, dichos C_{2-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, arilalquilo, porciones policíclicos, arilo, y heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más $\mathbf{R^{12}}$. Cada $\mathbf{R^{12}}$ se selecciona de manera independiente a partir del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, heteroarilo, arilalquilo, arilo, –F (fluoroo), –Cl (Cloro), –CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-C(O)N\mathbf{R'R''}$ y $-N\mathbf{R'R''}$, donde dichos C_{2-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, heteroarilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, y arilo son cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más $\mathbf{R^{12a}}$. Cada $\mathbf{R^{12a}}$ se selecciona de manera independiente a partir del grupo que consiste de –F, –Cl, $-CF_3$, $-OCF_3$, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{3-7} cicloalquilo, and arilo.

[0037] Cada $N\mathbf{R'R''}$ se selecciona separadamente donde **R'** y **R"** se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo que consiste de –H (hidrogeno), halo, $-C(O)N\mathbf{R'R''}$, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido; ó **R'** y **R"** se toman junto con el nitrógeno al cual están enlazados para formar heterociclilo.

[0038] R^i es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo.

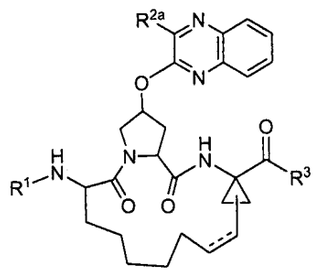
[0039] R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$, $-NHS(O)_2OR^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$; donde R^{3a} se selecciona a partir del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, $-(CH_2)_qC_{6\text{ ó }10}$ arilo, y un heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxi, –COOH, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, y C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo.

[0040] En donde R^{3b} y R^{3c} son cada uno separadamente un átomo de hidrógeno, o seleccionados separadamente a partir del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, y $C_{6\text{ o }10}$ arilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxi, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, fenilo, C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoroo, and C_{1-6} alcoxi sustituido con hasta 5 fluoroo; ó R^{3b} y R^{3c} se toman junto con el nitrógeno al cual están enlazados para formar un anillo heterocíclico de tres-a-seis miembros, enlazado a la estructura madre a través de un nitrógeno, y el anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de

manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, y fenilo.

[0041] Cada t es de manera independiente 0, 1 ó 2; y cada q es de manera independiente 0, 1 ó 2. Todo enlace representado por una línea interrumpida y una línea sólida representa un enlace seleccionado a partir del grupo que consiste de un enlace simple y un doble enlace.

[0042] Algunas configuraciones dan a conocer un compuesto que tiene la estructura de la Formula V:



(V)

O una sal aceptable farmacéuticamente o profármaco de la misma en la que R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste de $-C(O)OR^{1e}$, heteroarilo opcionalmente sustituido, y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-C(O)OR^{1c}$, y heteroarilo.

[0043] R^{1c} se selecciona a partir del grupo que consiste de t-butilo, cicloalquilo, heterociclilo.

[0044] R^{1a} y R^{1b} se toman junto con el nitrógeno al cual están enlazados para formar piperazinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)OR^{1c}$, $-C(O)R^{1d}$, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido.

[0045] R^{1c} y R^{1d} se seleccionan cada uno separadamente a partir del grupo que consiste de –H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo.

[0046] R^{2a} se selecciona a partir del grupo que consiste de –H, $-C(O)OR^{1c}$, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

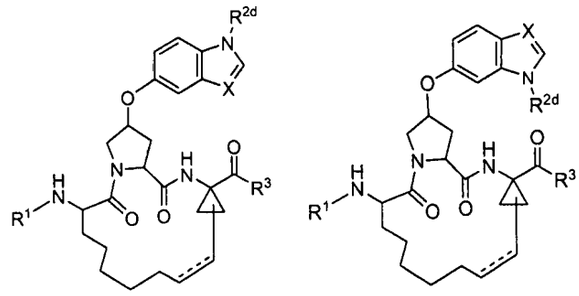
[0047] R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$, $-NHS(O)_2OR^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$; donde R^{3a} se selecciona a partir del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, $-(CH_2)_qC_{6\text{ o }10}$ arilo, y un heteroarilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada

uno seleccionado de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxi, –COOH, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, y C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo.

[0048] En el que R^{3b} y R^{3c} son cada uno separadamente un átomo de hidrógeno, o seleccionados separadamente a partir del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, y $C_{6 o 10}$ arilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxi, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, fenilo, C_{1-6} alquilo substituido con hasta 5 fluoroo, y C_{1-6} alcoxi sustituido con hasta 5 fluoroo; ó R^{3b} y R^{3c} se toman junto con el nitrógeno al cual están enlazados para formar un anillo heterocíclico de tres-a-seis miembros, enlazado a la estructura madre a través de un nitrógeno, y el anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, y fenilo.

[0049] Cada t es independientemente 0, 1 o 2; y cada q es independientemente 0, 1 o 2. Todo enlace representado por una línea interrumpida y una línea sólida representa un enlace seleccionado a partir del grupo que consiste de un enlace simple y un doble enlace.

[0050] Algunas configuraciones dan a conocer un compuesto que tiene la estructura de las fórmulas VI-1 ó VI-2:



(VI-1) ó (VI-2) ,

O una sal aceptable farmacéuticamente o profármaco de la misma en la que R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste de $-C(O)OR^{1e}$, heteroarilo opcionalmente sustituido, y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-C(O)OR^{1c}$, y heteroarilo.

[0051] R^{1e} se selecciona a partir del grupo que consiste de t-butilo, cicloalquilo, y heterociclilo.

[0052] R^{1a} y R^{1b} se toman junto con el nitrógeno al cual están enlazados para formar piperazinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)OR^{1c}$, $-C(O)R^{1d}$, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de manera independiente a partir de N y O; R^{1c} y R^{1d} se seleccionan cada uno separadamente a partir del grupo que consiste de –H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo.

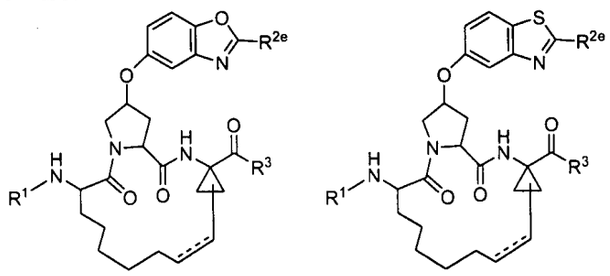
[0053] X es –N– ó –CH–; R^{2d} se selecciona a partir del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilalquilo opcionalmente sustituido arilo y opcionalmente sustituido heteroarilo.

[0054] R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$, $-NHS(O)_2OR^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$; donde R^{3a} se selecciona a partir del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, $-(CH_2)_qC_{6\text{ o }10}$ arilo, y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxi, –COOH, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, y C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo.

[0055] R^{3b} y R^{3c} son cada uno por separado un átomo de hidrógeno, o seleccionados separadamente a partir del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{6\text{ o }10}$ arilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxi, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, fenilo, C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoroo, y C_{1-6} alcoxi sustituido con hasta 5 fluoroo; o R^{3b} y R^{3c} se toman junto con el nitrógeno al cual están enlazados para formar un anillo heterocíclico de tres-a-seis miembros, enlazado a la estructura madre por medio de un nitrógeno, y el anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, y fenilo.

[0056] Cada t es de manera independiente 0, 1 o 2; cada q es de manera independiente 0, 1 o 2; y todo enlace representado por una línea interrumpida y una línea sólida representa un enlace seleccionado a partir del grupo que consiste de un enlace simple y un doble enlace.

[0057] Algunas configuraciones dan a conocer un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula VIIa o VIIb:



(VIIa) o (VIIb) ,

O una sal aceptable farmacéuticamente o profármaco de la misma, en la que R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste de $-C(O)OR^{1e}$, heteroarilo opcionalmente sustituido, y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-C(O)OR^{1c}$, y heteroarilo.

[0058] R^{1e} se selecciona a partir del grupo que consiste de t-butilo, cicloalquilo, y heterociclilo.

[0059] R^{1a} and R^{1b} se toman junto con el nitrógeno al cual están enlazados para formar piperazinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)OR^{1c}$, $-C(O)R^{1d}$, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N y O; R^{1c} y R^{1d} se seleccionan cada uno separadamente a partir del grupo que consiste de –H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo.

[0060] R^{2e} se selecciona a partir del grupo que consiste de –H, –Br, –Cl, $-C(O)OR^{1c}$, –C(O)NR'R", –NR'R", –NHC(O)NR'R", C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido and heteroarilo opcionalmente sustituido; donde R' y R" se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo que consiste de –H, C_{1-6} alquilo

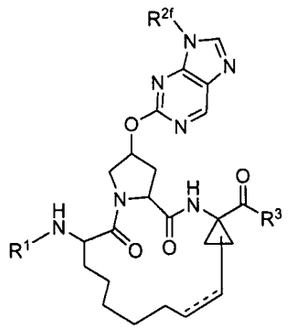
opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

[0061] R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$, $-NHS(O)_2OR^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$; donde R^{3a} se selecciona a partir del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, $-(CH_2)_qC_{6\text{ o }10}$ arilo, y un heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxi, –COOH, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo.

[0062] En el que R^{3b} y R^{3c} son cada uno separadamente un átomo de hidrógeno, o seleccionados separadamente a partir del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, y $C_{6\text{ o }10}$ arilo, cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxi, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, fenilo, C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoroo, y C_{1-6} alcoxi sustituido con hasta 5 fluoroo; o R^{3b} y R^{3c} se toman junto con el nitrógeno al cual están enlazados para formar un anillo heterocíclico de tres-a-seis miembros, enlazado a la estructura madre por medio de un nitrógeno, y el anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, y fenilo.

[0063] Cada t es independientemente 0, 1 o 2; cada q es independientemente 0, 1 o 2; y todo enlace representado por una línea interrumpida y una línea sólida representa un enlace seleccionado a partir del grupo que consiste de un enlace simple y un doble enlace.

[0064] Algunas configuraciones dan a conocer un compuesto que tiene la estructura de la Formula VIIIa:



(VIIIa)

O una sal aceptable farmacéuticamente o profármaco de la misma en la que R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste de–$C(O)OR^{1e}$, heteroarilo opcionalmente sustituido, y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $–C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $–NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$, $–C(O)OR^{1c}$, y heteroarilo.

[0065] R^{1e} se selecciona a partir del grupo que consiste de t-butilo, cicloalquilo, y heterociclilo.

[0066] R^{1a} y R^{1b} se toman junto con el nitrógeno al cual están enlazados para formar piperazinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente a partir de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $–C(O)OR^{1c}$, $–C(O)R^{1d}$, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N y O; R^{1c} yR^{1d} se seleccionan cada uno separadamente a partir del grupo que consiste de –H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo.

[0067] R^{2f} se selecciona a partir del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilalquilo, arilo opcionalmente sustituido y opcionalmente sustituido heteroarilo.

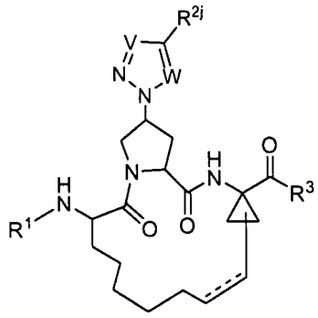
[0068] R^3 es –OH, $–NHS(O)_2R^{3a}$, $–NHS(O)_2OR^{3a}$ o $–NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$; donde R^{3a} se selecciona a partir del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo, $–(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, $–(CH_2)_qC_{6\text{ o }10}$ arilo, y un heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxi, –COOH, $–(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6}alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo.

[0069] En el que R^{3b} y R^{3c} son cada uno separadamente un átomo de hidrógeno, o seleccionados separadamente a partir del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo, $–(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, y $C_{6\text{ o }10}$ arilo, cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxi, $–(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, fenilo, C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoroo, y C_{1-6} alcoxi sustituido con hasta 5 fluoroo; o R^{3b} y R^{3c} se toman junto con el nitrógeno al cual están enlazados para formar un anillo heterocíclico de tres-a-seis miembros, enlazado a la estructura madre por medio de un nitrógeno, y el anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera

independiente a partir del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, y fenilo.

[0070] Cada t es independientemente 0, 1 o 2; cada q es independientemente 0, 1 o 2; y todo enlace representado por una línea interrumpida y una línea sólida representa un enlace seleccionado a partir del grupo que consiste de un enlace simple y un doble enlace.

[0071] Algunas configuraciones dan a conocer un compuesto que tiene la estructura de la Formula IX:



(IX)

O una sal aceptable farmacéuticamente o profármaco de la misma en la que R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste de–$C(O)OR^{1e}$, heteroarilo opcionalmente sustituido, y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $–C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $–NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$, $–C(O)OR^{1c}$, y heteroarilo.

[0072] R^{1e} se selecciona a partir del grupo que consiste de t-butilo, cicloalquilo, y heterociclilo.

[0073] R^{1a} y R^{1b} se toman junto con el nitrógeno al cual están enlazados para formar piperazinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente a partir de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $–C(O)OR^{1c}$, $–C(O)R^{1d}$, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N y O; R^{1c} yR^{1d} se seleccionan cada uno separadamente a partir del grupo que consiste de –H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo.

[0074] R^{2g} se selecciona a partir del grupo que consiste de –H, –Br, –Cl, $–C(O)OR^{1c}$, –C(O)NR'R", –NR'R", –NHC(O)NR'R", C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; donde R' y R" se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo que consiste de –H, opcionalmente

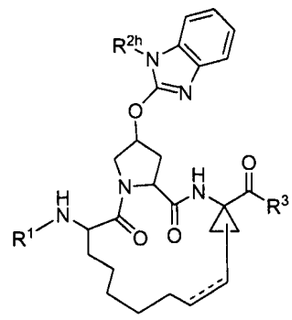
sustituido C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

[0075] R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$, $-NHS(O)_2OR^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$; donde R^{3a} se selecciona a partir del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, $-(CH_2)_qC_{6\text{ o }10}$arilo, y un heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxi, –COOH, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, y C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo.

[0076] En el que R^{3b} and R^{3c} son cada uno separadamente un átomo de hidrógeno, o seleccionados separadamente a partir del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, y $C_{6\text{ o }10}$ arilo, cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxi, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, fenilo, C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoroo, y C_{1-6} alcoxi sustituido con hasta 5 fluoroo; o R^{3b} y R^{3c} se toman junto con el nitrógeno al cual están enlazados para formar un anillo heterocíclico de tres-a-seis miembros, enlazado a la estructura madre por medio de un nitrógeno, y el anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, y fenilo.

[0077] Cada t es independientemente 0, 1 o 2; cada q es independientemente 0, 1 o 2; y todo enlace representado por una línea interrumpida y una línea sólida representa un enlace seleccionado a partir del grupo que consiste de un enlace simple y un doble enlace.

[0078] Algunas configuraciones dan a conocer un compuesto que tiene la estructura de la Formula X:



(X)

O una sal aceptable farmacéuticamente o profármaco de la misma en la que R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste de–$C(O)OR^{1e}$, heteroarilo opcionalmente sustituido, y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $–C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $–NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$, $–C(O)OR^{1c}$, y heteroarilo.

[0079] R^{1e} se selecciona a partir del grupo que consiste de t-butilo, cicloalquilo, y heterociclilo .

[0080] R^{1a} y R^{1b} se toman junto con el nitrógeno al cual están enlazados para formar piperazinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente a partir de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $–C(O)OR^{1c}$, $–C(O)R^{1d}$, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N y O; R^{1c} y R^{1d} se seleccionan cada uno separadamente a partir del grupo que consiste de –H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo.

[0081] R^{2h} se selecciona a partir del grupo que consiste de n-propilo, ciclopropilo, n-butilo, t-butilo, 1-*sec*-butilo y fenilo.

[0082] R^3 es –OH, $–NHS(O)_2R^{3a}$, $–NHS(O)_2OR^{3a}$ o $–NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$; donde R^{3a} se selecciona a partir del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo, $–(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, $–(CH_2)_qC_{6\text{ o }10}$ arilo, y un heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxi, –COOH, $–(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, y C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo.

[0083] En el que R^{3b} and R^{3c} son cada uno separadamente un átomo de hidrógeno, o seleccionados separadamente a partir del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, y $C_{6 o 10}$ arilo, cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxi, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, fenilo, C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoroo, y C_{1-6} alcoxi sustituido con hasta 5 fluoroo; o R^{3b} y R^{3c} se toman junto con el nitrógeno al cual están enlazados para formar un anillo heterocíclico de tres-a-seis miembros, enlazado a la estructura madre por medio de un nitrógeno, y el anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, y fenilo .

[0084] Cada t es independientemente 0, 1 o 2; cada q es independientemente 0, 1 o 2; y todo enlace representado por una línea interrumpida y una línea sólida representa un enlace seleccionado a partir del grupo que consiste de un enlace simple y un doble enlace.

[0085] Algunas configuraciones dan a conocer una composición farmacéutica que comprende un excipiente aceptable farmacéuticamente y un compuesto que posee cualquiera de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, y XII, o cualquier compuesto que aquí se describe.

[0086] Algunas configuraciones dan a conocer un método para inhibir la actividad de la proteasa NS3/NS4 que comprende contactar una proteasa NS3/NS4 con un compuesto que posee cualquiera de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, y XII, cualquier compuesto que aquí se describe, o una composición farmacéutica aquí descrita.

[0087] Algunas configuraciones dan a conocer un método para el tratamiento de fibrosis hepática en un individuo, el método comprende la administración al individuo una cantidad efectiva de un compuesto que posea cualquiera de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, y XII, cualquier compuesto que aquí se describe, o una composición farmacéutica aquí descrita.

[0088] Algunas configuraciones dan a conocer un método para incrementar la función hepática en un individuo infectado con el virus de la hepatitis C, el método comprende la administración al individuo de una cantidad efectiva de un compuesto que posea cualquiera de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, y XII, cualquier compuesto que aquí se describe, o una composición farmacéutica aquí descrita.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA CONFIGURACIÓN PREFERENCIAL

Definiciones

[0089] Las abreviaciones orgánicas comunes según se utilizan aquí se definen como sigue:

Ac	Acetilo
Ac_2O	Anhídrido Acético
aq.	Acuoso
Bn	Benzilo
Bz	Benzoilo
BOC o Boc	tert-Butoxicarbonilo
Bu	n-Butilo
cat.	Catalítico
Cbz	Carbobenziloxi
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
Cy (c-C_6H_{11})	Ciclohexilo
°C	Temperatura en grados Centígrados
DBU	1,8-Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-ene
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	cloruro de metileno
DIEA	Diisopropiletilamina
DMA	Dimetilacetamida
DMAP	4-(Dimetilamino)piridina
DME	Dimetoxietano
DMF	N,N'-Dimetillformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et	Etilo
EtOAc	Acetato de Etilo
g	Gramo(s)
h	Hora (Horas)
HATU	2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafosfato
HOBT	1-Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Eficacia
iPr	Isopropilo
IU	Unidades Internacionales
LCMS	Cromatografía Líquida –espectrometría de masas

LDA	Diisopropilamida de litio
mCPBA	Ácido meta-cloroperoxibenzoico
MeOH	Metanol
MeCN	Acetonitrilo
mL	Mililitro(s)
MTBE	Metil ter-butil éter Methyl tertiary-butyl ether
NH_4OAc	Acetato de amonio
PG	Grupo protector
Pd/C	Paladio sobre carbón activado
ppt	Precipitado
PyBOP	(Benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinafosfonio Hexafluorofosfato
RCM	Ring closing metathesis
rt	Temperatura ambiente
sBuLi	sec-Butillitio
TEA	Trietilamina
TCDI	1,1'-Tiocarbonil diimidazol
Tert, t	Terciario
TFA	Ácido trifluorooacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de Capa Fina
TMEDA	Tetrametiletilenediamina
µL	Microlitro(s)

[0090] Según se utiliza en este documento, el término "fibrosis hepática" que se emplea indistintamente aquí con "fibrosis del hígado," se refiere al crecimiento del tejido cicatricial en el hígado que puede ocurrir en el contexto de una infección crónica por hepatitis.

[0091] Los términos "individuo", "hospedador", "sujeto" y "paciente" se utilizan indistintamente en este documento, y se refieren a un mamífero, incluyendo pero no limitados a, los primates, incluidos los simios y los seres humanos.

[0092] Según se utiliza en este documento, el término "función hepática" se refiere a una función normal del hígado, incluyendo pero no limitada a, una función sintética, incluyendo pero no limitada a, la síntesis de proteínas tales como proteínas séricas (por ejemplo, albúmina, factores de coagulación, fosfatasa alcalina, aminotransferasas (por ejemplo, alanina transaminasa, aspartato transaminasa), 5'-nucleosidasa, γ-glutaminiltranspeptidasa, etc.), síntesis

de bilirrubina, síntesis de colesterol, y síntesis de ácidos biliares; una función metabólica del hígado, que incluye pero no está limitada a, metabolismo de carbohidratos, metabolismo de aminoácidos y amonio, metabolismo de hormonas y metabolismo de lípidos; detoxificación de drogas exógenas; una función hemodinámica, incluyendo hemodinámicas splanchic y portal; y similares.

[0093] El término "respuesta viral sostenida" (SVR; también referida como "respuesta sostenida" o una "respuesta durable"), Según se utiliza aquí, se refiere a la respuesta de un individuo a un régimen de tratamiento para la infección por el VHC, en términos de un suero titulador del VHC. Generalmente, una "respuesta viral sostenida" se refiere al VHC ARN no detectable (por ejemplo, menos que 500, menos que 200, o menos que 100 copias del genoma por mililitro de serum) que se encuentra en el serum del paciente por un período de al menos un mes, de al menos dos meses, de al menos tres meses, de al menos cuatro meses, de al menos cinco meses, o al menos seis meses después de que se detiene el tratamiento.

[0094] "Pacientes que fallan el tratamiento" según se utiliza aquí se refiere generalmente a pacientes infectados por el VHC que no respondieron a una terapia previa para el VHC (a los que se refiere como los "que no responden" o a los que respondieron a una terapia previa, pero en quienes la respuesta terapéutica no se mantuvo (a los que se refiere como "los que recaen"). La terapia previa puede incluir generalmente tratamiento de monoterapia con el IFN-α o una terapia de combinación con IFN-α donde la terapia de combinación puede incluir la administración del IFN-α y un agente antiviral como la ribavirina.

[0095] Según se utiliza en este documento, los términos "tratamiento", "tratando", y términos similares, se refieren a la obtención de un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de poder prevenir una enfermedad completamente o parcialmente, o los síntomas de la misma y/o puede ser terapéutica en términos de una cura parcial o completa de una enfermedad y/o efectos adversos atribuibles a esa enfermedad. "Tratamiento", como se utiliza aquí, abarca cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, particularmente en un humano, e incluye: (a) prevenir que la enfermedad ocurra en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad pero que aun no se le ha diagnosticado su existencia; (b) inhibir la enfermedad, por ejemplo, impidiendo su desarrollo; y (c) aliviando la enfermedad, esto es, causando una regresión de la enfermedad.

[0096] Los términos "individuo", "huésped", "sujeto" y "paciente" se utilizan indistintamente en esta memoria, y se refieren a un mamífero, incluyendo, pero no limitado a, murinos, simios, humanos, animales mamíferos de granjas, animales mamíferos de caza, y mascotas mamíferas.

[0097] Según se utiliza en este documento, el término "un interferon Tipo I receptor del agonista" se refiere a cualquier ligando de un interferon receptor tipo I, que existe naturalmente o no naturalmente, que se une a y provoca la transducción de la señal vía el receptor. Interferon receptor agonistas Tipo 1 incluyen interferones, incluyendo interferones que existen naturalmente, interferones modificados, interferones sintéticos, interferones pegilados, proteínas de fusión que comprenden un interferon y una proteína heteróloga, interferones variados; anticuerpos específicos para un interferón receptor; agonistas químicos no-peptídicos; y similares.

[0098] Según se utiliza en este documento, el término "un interferon Tipo II receptor del agonista" se refiere a cualquier ligando que exista naturalmente o no-naturalmente del interferón humano Tipo II receptor que se une a y provoca la transducción de la señal vía el receptor. El interferón Tipo II receptor de agonistas incluye el interferón-γ nativo humano, especies IFN-γ recombinantes, especies IFN-γ glicosiladas, especies IFN-γ pegiladas, especies IFN-γ modificadas o variantes, IFN-γ proteínas de fusión, anticuerpos agonistas específicos para el receptor, agonistas no peptídicos, y similares.

[0099] Según se utiliza en este documento, el término "un interferon Tipo III receptor del agonista" se refiere a cualquier ligando que exista naturalmente o no-naturalmente del receptor humano IL-28 α ("IL-28R"), cuya secuencia de aminoácidos es descrita por Shepard, et al., infra, que se une a y provoca la transducción de la señal vía el receptor.

[0100] Según se utiliza en este documento, el término "interferón receptor del agonista" se refiere a cualquier interferón Tipo I receptor del agonista, interferón Tipo II receptor del agonista, o interferón Tipo III receptor del agonista .

[0101] El término "evento de dosificación" según se utiliza aquí se refiere a la administración de un agente antiviral a un paciente que lo necesita, cuyo evento puede incluir una o más liberaciones de un agente antiviral mediante un aparato dispensador del medicamento. Así, el término "evento de dosificación" tal como se utiliza aquí, incluye, pero no está limitado a, la instalación de un aparato dispensador (por ejemplo, una bomba u otro sistema inyectable de liberación controlada); y una única inyección subcutánea seguida de la instalación de un sistema continuo de administración.

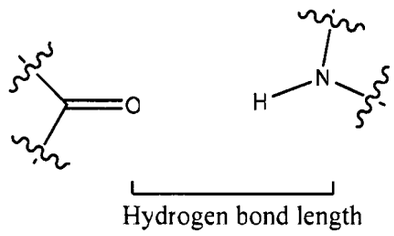
[0102] "Administración Continua" según se utiliza aquí (por ejemplo, en el contexto de "administración continua de una substancia a un tejido") se refiere al movimiento de la droga al sitio de administración, por ejemplo, al tejido en una manera que permita la administración de una cantidad deseada al tejido por un período de tiempo determinado, donde el paciente recibe alrededor de la misma cantidad de la droga cada minuto durante el periodo de tiempo seleccionado.

[0103] Por "sustancialmente continua" según se utiliza, por ejemplo, en el contexto de "infusión sustancialmente continua" o "administración sustancialmente continua" se entiende que se refiere a la administración de la droga de manera que es sustancialmente ininterrumpida por un periodo preseleccionado para la administración de la droga, donde la cantidad de droga recibida por el paciente durante cualquier intervalo de 8 horas en el período preseleccionado nunca baja a cero. Además, la administración "sustancialmente continua" de la droga también puede incluir la administración de la droga a una velocidad preseleccionada, sustancialmente constante o un rango de velocidades (por ejemplo, cantidad de droga por unidad de tiempo, o volumen de formulación de la droga por unidad de tiempo) que es sustancialmente ininterrumpida por un período preseleccionado de administración de la droga.

[0104] Por "sustancialmente estado estacionario" según se utiliza en el contexto de un parámetro biológico que puede variar en función del tiempo, se entiende que el parámetro biológico exhibe un valor sustancialmente constante por un período de tiempo, de manera que el área debajo de la curva definida por el valor del parámetro biológico como función del tiempo por cualquier periodo de 8 horas durante el curso del tiempo (AUC8hr) no es más que alrededor de 20% por encima o alrededor de 20% por debajo, y preferiblemente no más que alrededor de 15% por encima o alrededor de 15% por debajo, y más preferiblemente no más que alrededor de 10% por encima o alrededor de 10% por debajo, el área promedio bajo la curva del parámetro biológico sobre un período de 8 horas durante el curso del tiempo (AUC8hr promedio). El AUC8hr promedio se define como el cociente (q) del área bajo la curva del parámetro biológico durante la totalidad del curso del tiempo (AUCtotal) dividido por el número de intervalos de 8 horas en el curso del tiempo (total/3días), esto es, q = (AUCtotal)/(total/3días). Por ejemplo, en el contexto de la concentración sérica de una droga, la concentración sérica de la droga se mantiene en un estado sustancialmente estacionario durante un tiempo en que el área debajo la curva de la concentración sérica de la droga en el curso del tiempo por un período de 8 horas durante el curso del tiempo (AUC8hr) no es más que alrededor de 20% por encima o alrededor de 20% por debajo del área promedio debajo de la curva de la concentración sérica de la droga por un período de 8 horas en el curso del tiempo (AUC8hr promedio), esto es, el AUC8hr no es más que 20% por encima o 20% por debajo del AUC8hr promedio para la concentración sérica de la droga durante el curso del tiempo.

[0105] Según se utiliza en este documento, "enlace de hidrógeno" se refiere a una fuerza de atracción entre un átomo electronegativo (tal como oxigeno, nitrógeno, azufre o halógeno) y un átomo de hidrógeno que está unido por un enlace covalente a otro átomo electronegativo (tal como oxigeno, nitrógeno, azufre o halógeno). Véase, por ejemplo, Stryer et. al. "Biochemistry", Fifth Edition 2002, Freeman & Co. N.Y. Típicamente, el enlace de

hidrógeno es entre un átomo de hidrógeno y dos electrones no compartidos de otro átomo. Un enlace de hidrógeno puede estar presente cuando la distancia entre el átomo electronegativo al cual está enlazado covalentemente el átomo de hidrogeno, y el otro átomo electronegativo al cual está atraído el hidrógeno, es de 2,2 angstroms a 3,8 angstroms, y el ángulo que forman los tres átomos (átomo electronegativo enlazado al hidrógeno por enlace covalente, hidrógeno, y átomo electronegativo no enlazado covalentemente) se desvía de 180 grados por aproximadamente 60 grados o menos. La distancia entre los dos átomos electronegativos se puede referir aquí como "longitud del enlace de hidrógeno", y el ángulo formado por los tres átomos (átomo electronegativo enlazado al hidrógeno por enlace covalente, hidrógeno, y átomo electronegativo no enlazado covalentemente) se puede referir aquí como el "ángulo del enlace de hidrógeno", como se muestra en la Figura X:



[0106] En algunos casos, se forman enlaces de hidrógeno más fuertes cuando el largo del enlace de hidrógeno es más corto; así, en algunos casos, el largo del enlace de hidrógeno puede variar entre 2,4 angstroms y alrededor de 3,6 angstroms, o entre alrededor de 2,5 angstroms hasta alrededor de 3,5 angstroms. En algunos casos, se forman enlaces de hidrógeno más fuertes cuando el ángulo del enlace de hidrógeno está cerca de ser lineal; así, en algunos casos, los ángulos del enlace de hidrógeno pueden desviarse de 180 grados por unos 25 grados o menos, o por alrededor de 10 grados o menos.

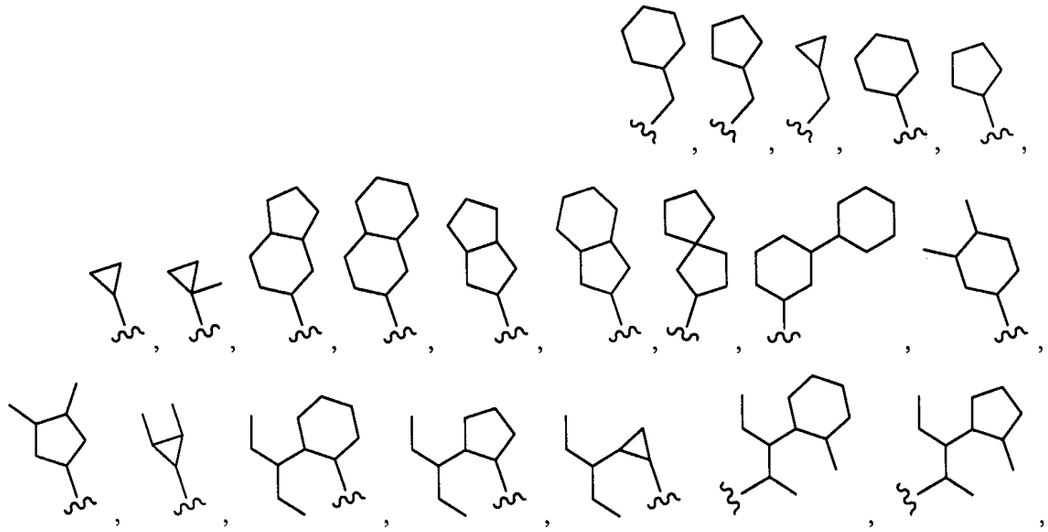
[0107] Según se utiliza en este documento "interacción no polar" se refiere a la proximidad de un átomo no polar, molécula o fragmento a otro átomo, molécula o porción, o la proximidad de un átomo, molécula o fragmento de baja polaridad a otro átomo, molécula o fragmento, suficientes para que exista interacción de van der Waals entre los átomos/moléculas. Véase, por ejemplo, Stryer et. al. "Biochemistry", Fifth Edition 2002, Freeman & Co. N.Y. Típicamente, la distancia entre átomos pesados (no hidrógenos) de grupos funcionales no polares que interaccionan es suficientemente cercana para que excluya moléculas de solventes polares, tales como moléculas de agua. Las interacciones no-polares pueden estar entre alrededor de 2,5 angstroms y alrededor de 4,8 angstroms, entre alrededor de 2,5 angstroms y alrededor de 4,3 angstroms, o entre alrededor de 2,5 angstroms y alrededor de 3,8 angstroms. Según se utiliza en este documento, un fragmento no-polar o un fragmento con baja polaridad se refiere a porciones con bajos momentos dipolares (típicamente momentos dipolares menores que el

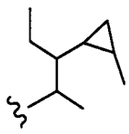
momento dipolar de los enlaces O-H del H_2O y el de los enlaces N-H del NH_3), y/o grupos funcionales con baja polaridad que no están presentes normalmente en los enlaces de hidrógeno o en interacciones electrostáticas. Algunos ejemplos de grupos funcionales con baja polaridad son los alquilos, alquenilos, y grupos funcionales no sustituidos de arilos. En algunas configuraciones, el término "interacciones no-polares" se refiere a "interacciones hidrofobias" y/o "Interacciones de van der Waals".

[0108] Según se utiliza en este documento, una cavidad S1' de fragmentos de la proteasa NS3 se refiere a un fragmento de la proteasa NS3 que interacciona con el aminoácido que está en posición uno en el residuo C-terminal del sitio de segmentación del sustrato polipéptido segmentado por la proteasa NS3 según se describe en el párrafo **[0066]** de WO 2007/015824 que se incorpora en su totalidad en el presente documento. Algunos grupos funcionales incluyen, pero no están limitados a, átomos de la columna de los péptidos o cadenas laterales de aminoácidos Lys136, Gly137, Ser139, His57, Gly58, Gln41, Ser42, y Phe43, Véase Yao. et. al., Structure 1999, 7, 1353, que se incorpora en este documento en su totalidad.

[0109] Según se utiliza en este documento, una cavidad S2 de fragmentos de la proteasa SN3 se refiere a un fragmento de la proteasa NS3 que interacciona con el aminoácido que está en posición dos en el residuo N-terminal del sitio de segmentación del sustrato polipéptido segmentado por la proteasa NS3 según se describe en el párrafo **[0067]** de WO 2007/015824 que se incorpora en su totalidad en el presente documento. Algunos grupos funcionales incluyen, pero no están limitados a, átomos de la columna de los péptidos o cadenas laterales de aminoácidos Tyr56, Gly58, Ala59, Gly60, Gln41, His57, Val78, Asp79, Gln80 and Asp81,Véase Yao. et. al., Structure 1999, 7, 1353.

[0110] Según se utiliza en este documento, el término "alquilo" se refiere a un radical de un hidrocarburo totalmente saturado, que incluye, pero no está limitado a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo (o i-propilo), n-butilo, isobutilo, ter-butilo (o t-butilo), n-hexilo,





, y similares. Por ejemplo, el término "alquilo" según se utiliza en el presente documento incluye radicales de hidrocarburos totalmente saturados que se definen según las siguientes fórmulas generales: la fórmula general para hidrocarburos lineales o ramificados totalmente saturados que no contienen una estructura cíclica es C_nH_{2n+2}; la fórmula general para hidrocarburos lineales o ramificados totalmente saturados que contienen un anillo es C_nH_{2n}; la fórmula general para hidrocarburos lineales o ramificados totalmente saturados que contienen dos anillos es $C_nH_{2(n-1)}$; la fórmula general para hidrocarburos lineales o ramificados totalmente saturados que contienen tres anillos es $C_nH_{2(n-2)}$. Cuando se use un término más específico para alquilo sin especificar si es lineal o ramificado, se debe interpretar que el término incluye alquilos lineales y ramificados.

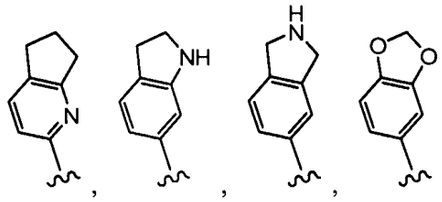
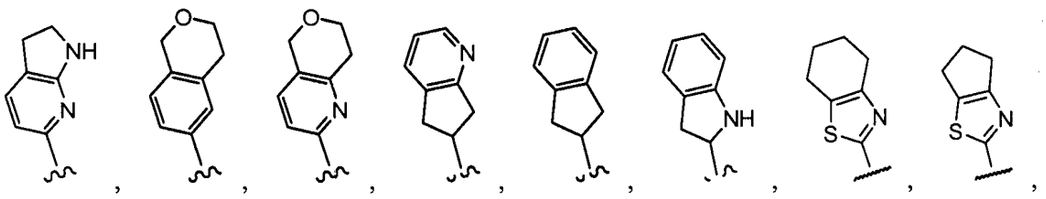
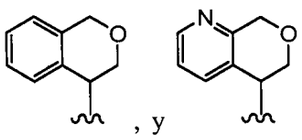
[0111] El término "halo" según se utiliza en el presente documento se refiere a fluoroo, cloro, bromo, o iodo.

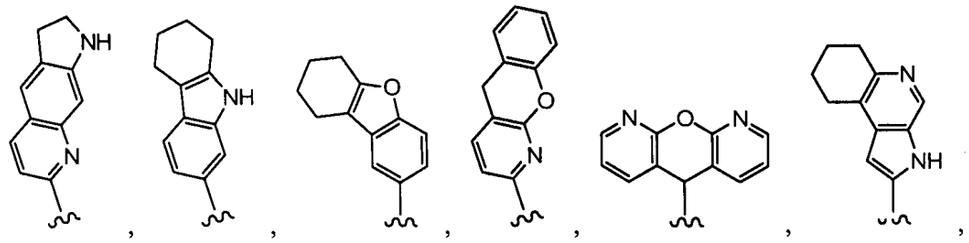
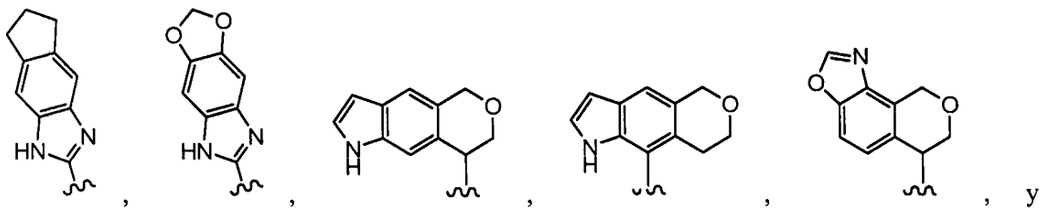
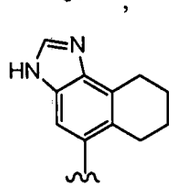
[0112] El término "alcoxi" según se utiliza en el presente documento se refiere a un radical alquilo de cadena recta o ramificada enlazado por enlace covalente a la molécula madre por medio de una unión ---O---. Algunos ejemplos del grupo alcoxi incluyen, pero no está limitado a, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, n-butoxi, sec-butoxi, t-butoxi y otros similares. Cuando se use un término más específico para alcoxi (tal como propoxi, butaoxi, etc.) sin especificar si es lineal o ramificado, se debe interpretar que el término incluye alcoxi lineal y ramificado.

[0113] El término "alquenilo" según se utiliza en el presente documento se refiere a un radical monovalente de cadena lineal o ramificada de dos hasta veinte átomos de carbono que contiene un doble enlace y que incluye pero no está limitado a,1-propenil, 2-propenil, 2-methil-1-propenil, 1-butenil, 2-butenil, butenyl, 2-butenil, y otros similares.

[0114] El término "alquinilo" según se utiliza en el presente documento se refiere a un radical monovalente de cadena lineal o ramificada de dos hasta veinte átomos de carbono que contiene un triple enlace y que incluye pero no está limitado a, 1-propinil, 1-butinil, 2-butinil, y otros similares.

[0115] El término "grupo funcional policíclico" según se utiliza en el presente documento se refiere al grupo funcional bicíclico o tricíclico que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos en los que al menos uno de los anillos es un anillo arilo o heteroarilo y al menos uno de los anillos no es un anillo arilo o heteroarilo. El fragmento bicíclico contiene dos anillos en el que los anillos están fusionados. El fragmento bicíclico puede añadirse en cualquier posición de los dos anillos. Por ejemplo, el fragmento bicíclico puede referirse a un radical que

incluye pero no está limitado a:  ,  ,  , y . El fragmento tricíclico contiene un fragmento bicíclico con un anillo adicional fusionado. El fragmento tricíclico puede añadirse en cualquier posición de los tres anillos. Por ejemplo, el fragmento tricíclico puede referirse a un radical que incluye pero no está limitado a:

 ,  , y  .

[0116] El término "arilo" según se utiliza en el presente documento se refiere a un radical aromático homocíclico bien sea un anillo o múltiples anillos fusionados. Ejemplos de grupos arilos incluyen, pero no están limitados a, fenilo, naftilo, fenantrenilo, naftacenilo, y otros similares.

[0117] El término "cicloalquilo" según se utiliza en el presente documento se refiere a un radical que es un sistema de anillo saturado alifático que posee de tres a veinte átomos de carbono que incluye, pero no está limitado a, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y otros similares.

[0118] El término "cicloalquenilo" según se utiliza en el presente documento se refiere a un radical que es un sistema de anillo alifático que posee de tres a veinte átomos de carbono que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en el anillo. Ejemplos de grupos cicloalquenilos incluyen, pero no están limitados a ciclopropenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, biciclo[3.1.0]hexilo, y otros similares.

[0119] El término "heterociclico" o "heterociclilo" o "heterocicloalquilo" según se utiliza en el presente documento se refiere a un radical que es un sistema de anillo cíclico no-aromático que posee al menos un anillo en el cual uno o más átomos del anillo no son carbonos, es decir es un heteroátomo. En sistemas de anillos fusionados, el el o los heteroátomos puede estar presente en uno solo de los anillos. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, pero no están limitados a, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, pirolidinilo, piranilo, piperidilo, piperazilo, oxetanilo, y otros similares.

[0120] El término "heteroarilo" según se utiliza en el presente documento se refiere a un grupo aromático que comprende uno o más heteroátomos, bien sea un anillo o multiples anillos fusionados. Cuando dos o más heteroátomos están presentes pueden ser los mismos o diferentes. En sistemas de aanillos fusionados, el o los heteroátomos pueden estar presentes en uno solo anillo. Algunos ejemplos de grupos heteroarilos incluyen, pero no están limitados a, benzotiazilo, benzoxazilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinlo, piridinilo, pirrolilo, oxazolilo, indolilo, tiazilo, y otros similares.

[0121] El término "heteroátomo" según se utiliza en el presente documento se refiere a S (azufre), N (nitrógeno), and O (oxígeno).

[0122] El término "arilalquilo" según se utiliza en el presente documento se refiere a uno o más grupos arilo unidos a un radical alquilo. Algunos ejemplos de grupos arilalquilo incluyen, pero no están limitados a, benzilo, fenetilo, fenpropilo, fenbutilo, y otros similares.

[0123] El término "cicloalquilalquilo" según se utiliza en el presente documento se refiere a uno o más grupos cicloalquilo unidos a un radical alquilo. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilalquilo incluyen, pero no están limitados a, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, y otros similares.

[0124] El término "heteroarilalquilo" según se utiliza en el presente documento se refiere a uno o más grupos heteroarilo unidos a un radical alquilo. Algunos ejemplos de heteroarilalquilo incluyen, pero no están limitados a, piridilmetilo, furanilmetilo, tiofeniletilo, y otros similares.

[0125] El término "ariloxi" según se utiliza en el presente documento se refiere a un radical arilo enlazado con un enlace covalente a la molécula madre por medio de una unión --O—

[0126] El término"alquiltio" según se utiliza en el presente documento se refiere a un radical alquilo de cadena recta o ramificada enlazado con un enlace covalente a la molécula madre por medio de una unión --S--. Algunos ejemplos del grupo alcoxi incluyen, pero no están limtados a, metoxi, etoxi, propox, isopropoxi, butoxi, n-butoxi, sec-butoxi, t-butoxi y otros similares.

[0127] El término "ariltio" según se utiliza en el presente documento se refiere a un radical arilo enlazado con un enlace covalente a la molécula madre por medio de una unión --S--

[0128] El término "alquilamino" según se utiliza en el presente documento se refiere a un radical nitrógeno con uno o más grupos alquilo unidos a él. Así, monoalquilamino se refiere a un radical de nit'rogeno con un grupo alquilo unido a él y dialquilamino se refiere a un radical de nitrógeno con dos grupos alquilo unidos a él.

[0129] El término "cianoamino" según se utiliza en el presente documento se refiere a un radical nitrógeno con un grupo nitrilo unido a él.

[0130] El término "hidroxialquilo" según se utiliza en el presente documento se refiere a uno o más grupos hidroxi unidos a un radical alquilo.

[0131] El término "aminoalquilo" según se utiliza en el presente documento se refiere a a uno o más grupos amino unidos a un radical alquilo.

[0132] El término "arilalquilo" según se utiliza en el presente documento se refiere a uno o más grupos arilo unidos a un radical alquilo.

[0133] El término "carbamilo" según se utiliza en el presente documento se refiere a RNHC(O)O--.

[0134] El término "keto" and "carbonilo" según se utiliza en el presente documento se refiere a C=O.

[0135] El término "carboxi" según se utiliza en el presente documento se refiere a –COOH.

[0136] El término "sulfamil" según se utiliza en el presente documento se refiere a $-SO_2NH_2$.

[0137] El término "sulfonil" según se utiliza en el presente documento se refiere a $-SO_2-$.

[0138] El término "sulfinil" según se utiliza en el presente documento se refiere a –SO–.

[0139] El término "tiocarbonilo" según se utiliza en el presente documento se refiere a C=S.

[0140] El término "tiocarboxi" según se utiliza en el presente documento se refiere a CSOH.

[0141] Según se utiliza en el presente documento, un radical indica las species con uno o más electrones desapareados de manera tal que las especies que contienen el radical

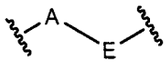
pueden formar un enlace covalente con una o más especies. De manera que, en este contexto, un radical no es necesariamente un radical libre. Más bien, un radical indica una porción específica de una molécula más grande. El término "radical" puede usarse indistintamente con los terminos "grupo"y "fragmento".

[0142] Según se utiliza en el presente documento, un grupo sustituido se deriva de la estructura madre insustituida en la que ha habido un intercambio de uno o más átomos de hidrógeno por otro átomo o grupo. A menos que se indique lo contrario, cuando se sustituya(n), el(los) grupo(s) sustituyente(s) es (son) uno o más grupo(s) que se seleccionan individualmente e independientemente a partir de C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquenilo, C_1-C_6 alquinilo, C_3-C_7 cicloalquilo (opcionalmente sustituido halo, alquilo, alcoxi, carboxilo, CN, $-SO_2$-alquilo, $-CF_3$, y $-OCF_3$), C_3-C_6 heterocicloalquilo (e.g., tetrahydrofurilo) (opcionalmente sustituido con halo, alquilo, alkoxy, carboxyl, CN, $-SO_2$-alkyl, $-CF_3$, y $-OCF_3$), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halo, alquilo, alkoxy, carboxyl, CN, $-SO_2$-alkyl, $-CF_3$, y $-OCF_3$), halo (e.g., cloro, bromo, iodo y fluoroo), ciano, hidroxi, C_1-C_6 alcoxi, ariloxi, sulfidrilo (mercapto), C_1-C_6 alquiltio, ariltio, mono- y di-(C_1-C_6)alquil amino, salts de amonio cuaternarias, amino(C_1-C_6)alcoxi, hidroxi(C_1-C_6)alquilamino, amino(C_1-C_6)alquiltio, cianoamino, nitro, carbamilo, keto (oxo), carbonilo, carboxi, glicolil, glicil, hidrazino, guanilo, sulfamilo, sulfonilo, sulfinilo, tiocarbonilo, tiocarboxi, y combinaciones de éstos. Los grupos protectores que pueden formar los derivados protectores de los sustituyentes arriba mencionados son conocidos por aquellos con experiencia en la técnica y pueden encontrarse en referencias tales como Greene and Wuts *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley and Sons: New York, 1999. Cada vez que un sustituyente se describe como "opcionalmente sustituido" ese sustituyente puede sustituirse con los sustiruyentes arriba mencionados a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

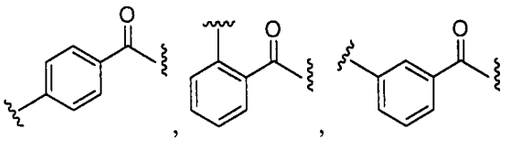
[0143] Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos en los compuestos que se describieron. Todos estos isómeros, incluyendo diasteroisómeros y enantiomeros, así como también las mezclas de éstos, deben incluirse en el ámbito del compuesto referido. En ciertos casos, los compuestos pueden existir en forma tautomérica. Se da por descontado que todas las formas tautoméricas están incluídas en el compendio. Igualmente, cuando los compuestos contienen un grupo alquenilo o alquenileno, existe la posibilidad que los compuestos tengan formas isoméricas cis- y trans- . Se consideró la presencia de los isómeros cis- y trans-, como tambien la mezcla de isómeros cis- y trans-. Por lo tanto, cualquier referencia a un compuesto en este documento incluye todas las forms isoméricas mencionadas anteriormente a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[0144] Pueden estar presentes isótopos en los compuestos que se describieron. Cada elemento químico tal como se representa en una estructura del compuesto puede incluir

cualquier isótopo de dicho elemento. Por ejemplo, en la estructura de un compuesto puede desglosarse explicitamente o sobreentenderse que un átomo de hidrógeno está presente en el compuesto. En cualquier posición del compuesto en que se encuentre el átomo de hidrógeno, el átomo de hidrogeno puede ser un isótopo de hidrógeno, que incluye pero no está limitado a, hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio). De manera que, una referencia aquí a un compuesto incluye todas las formas isotópicas potenciales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[0145] Cada vez que un sustituyente se presenta como un di-radical (esto es, tiene dos puntos de enlace con el resto de la molécula), debe entenderse que el sustituyente puede unirse en cualquier configuración direccional a menos que se indique lo contrario Así, por ejemplo, un sustituyente dado –AE- incluye que el sustituyente esté oriendtado de manera tal que A está unido al punto de unión de la molécula situado más alejado hacia la izquierda así como también 

en el punto más alejado hacia la derecha de la molécula.

[0146] Debe entenderse que ciertas convenciones para nombrar los radicals pueden incluir bien sea un mono-radical o un di-radical, dependiendo del contexto. Por ejemplo, donde un sustituyente require dos puntos de union con el resto de la molécula, se entiende que el sustituyente es un di-radical. Un sustituyente que se identifica como alquilo, que require dos puntos de union, incluye di-radicales como $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, y similares; un sustituyente que se identifica como alcoxi que requiere dos puntos de union, incluye di-radicales como $-OCH_2-$, $-OCH_2CH_2-$, $-OCH_2CH(CH_3)CH_2-$, y similares: y un sustituyente que se identifica como ariloC(O)– que requiere dos puntos de union, incluye di-radicales como 

, y similares.

[0147] En las configuraciones se incluyen varias formas incluyendo polimorfas, solvatos, hidratos, conformadores, sales, y derivados de profármacos. Un polimorfo es una composición que tiene la misma fórmula química pero una estructura diferente. Un solvate es una composición que se forma por solvatación (la combinación de moléculas de solvente con moléculas o iones del soluto). Un hidrato es un compuesto formado por la incorporación de agua. Un conformador es una estructura que es un isómero conformacional. Isomerismo conformacional es el fenómeno de moléculas con la misma formula estructural pero diferentes conformaciones (conformadores) de átomos alrededor de un enlace rotante. Las sales de compuestos pueden prepararse por métodos conocidos por todos los expertos en la técnica. Por ejemplo, sales de compuestos pueden prepararse haciendo reaccionar la base o ácido apropiados

con un equivalente estequiométrico del compuesto. Un profármaco es un compuessto que sufre biotransformación (conversión química) antes de poder exhibir sus efectos farmacológicos. Por ejemplo, un profármaco podría verse como una droga que contiene grupos protectores especializados que se usan en forma transitoria para alterar o para eliminar propiedades indeseables en la molécula madre. Por lo tanto, una referencia en este documento a un compuesto incluye todas las formas mencionadas anteriormente a menos que el contexto indique lo contrario.

[0148] Donde se dé a conocer un rango de valores, debe entenderse que cada valor que interviene, hasta una décima parte de la unidad del límite más bajo a menos que el contexto indique claramente lo contrario, entre el límite superior y el límite inferior de ese rango y cualquier otro valor establecido o que intervenga en ese rango establecido está incluído en las configuraciones. Los límites superior e inferior de estos rangos más pequeños pueden inclirse de manera independiente en los rangos más pequeños se incluyen también en la invención, a condición de que cualquier límite especificamente, excluído en el rango establecido. Donde el rango establecido incluye uno o ambos límites, los rangos que excluyen cualquiera de los dos límites incluídos se incluyen también en las configuraciones.

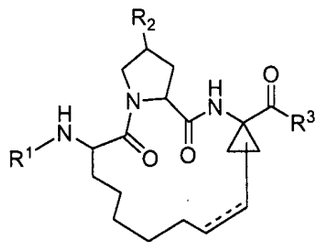
[0149] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados aquí tienen el mismo significado que lo que comprendería comúnmente alguien de experticia ordinaria en la técnica a la cual pertenece la configuración. Aunque puede usarse cualquier método y materials similares o equivalentes a aquellos que se describen en este documento en la práctica o pruebas de las configuraciones, se describen a continuación los métodos y materiales preferidos. Todas las publicaciones que se mencionan en el presente documento se han incorporado como referencia para desglosar y describir los métodos y/o materiales para los cuales se citan las publicaciones.

[0150] Es de hacer notar que según se usa aquí y en la reivindicaciones del apéndice, las formas singulars "unos", "y" y "los" incluyen referencias plurales a menos que el contexto claramente indique lo contrario. Así por ejemplo, una referencia a un método incluye una pluralidad de tales métodos y referencia a una "dosis" incluye referencia a una o más dosis y equivalentes de las mismas conocidas por aquellos expertos en la técnica, y así sucesivamente.

[0151] Las presents configuraciones dan a conocer compuestos de Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, y XII, así como también composiciones y formulaciones que comprenden cualquier compuesto de Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, y XII. Un determinado compuesto es útil para tartar el la infección por el VHC y otros desórdenes, como se discute seguidamente.

Fórmula I

[0152] Las configuraciones dan a conocer un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula I:



(I)

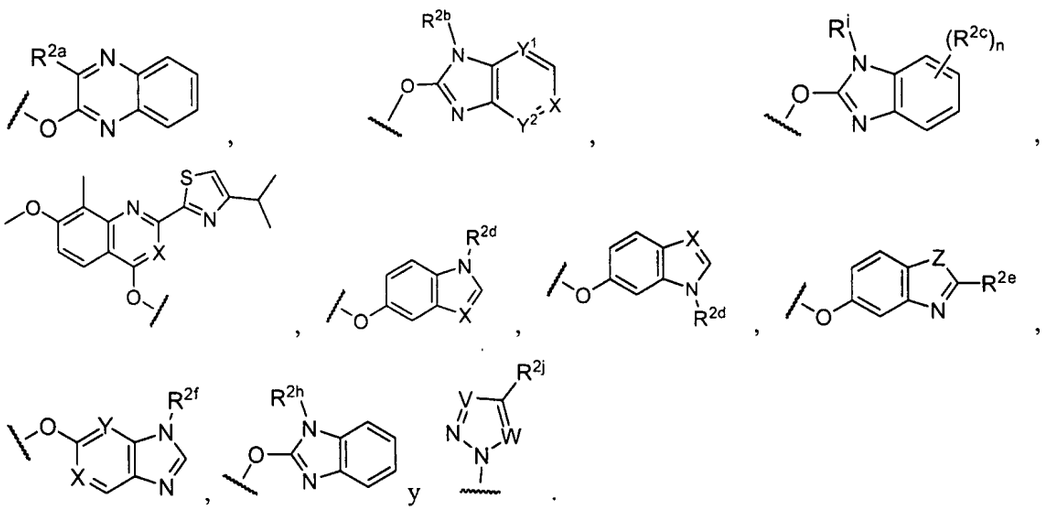
o una sal aceptable farmacéuticamente o profármaco de la misma, en la que R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste de $-C(O)OR^{1e}$, heteroarilo opcionalmente sustituido, y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-C(O)OR^{1c}$, y heteroarilo. En algunas configuraciones dicho heteroarilo contiene 1-3 heteroátoms seleccionados de manera independiente a partir de S, N, or O.

[0153] R^{1e} se selecciona a partir del grupo que consiste de t-butilo, cicloalquilo, y heterociclilo.

[0154] R^{1a} y R^{1b} se toman junto con el nitrógeno al cual están enlazados para formar piperazinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente a partir de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)OR^{1c}$, $-C(O)R^{1d}$, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido, donde en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede contener 1-3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N y O.

[0155] R^{1c} y R^{1d} se seleccionan cada uno separadamente a partir del grupo que consiste de –H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo.

[0156] R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste de:



[0157] **X, Y, Y^1, e Y^2** se seleccionan cada uno de manera independiente de –CH– ó –N–, donde X e Y no son –CH–, y **X, Y^1, y Y^2** no son todos –CH–; Z es O ó S ; V y W se seleccionan cada uno de manera independiente de $–CR^{2k}–$ ó –N–, donde V y W no son ambos $–CR^{2k}–$; n es 1, 2 ó 3; y R^{2j} y R^{2k} se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo que consiste de H, halo, arilo opcionalmente substituido, heteroarilo opcionalmente substituido; o R^{2j} y R^{2k} forman juntos un anillo arilo substituido opcionalmente por 1-3 R^{2g}.

[0158] R^{2a}, R^{2e} y R^{2g} se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de halo, $–C(O)OR^{1c}$, –C(O)NR'R", –NR'R", –NHC(O)NR'R", $–NHC(O)OR^{1c}$, $–NHS(O)_2R^{1c}$, opcionalmente substituido C_{1-6} alquilo con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente substituido, arilo opcionalmente substituido, y heteroarilo opcionalmente substituido.

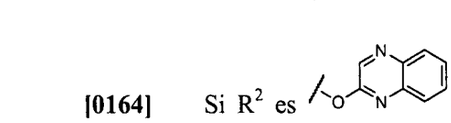
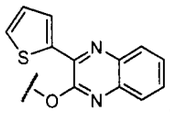
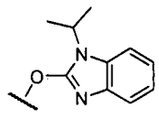
[0159] Cada $\mathbf{R^{2c}}$ se selecciona de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, $–C(O)O\mathbf{R^{1c}}$, –C(O)N**R'R"**, –N**R'R"**, –NHC(O)N**R'R"**, $–NHC(O)O\mathbf{R^{1c}}$, $–NHS(O)_2\mathbf{R^{1c}}$, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, arilalquilo, fracciones policíclicas, arilo, y heteroarilo, donde dichos C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, arilalquilo, porciones policíclicas, arilo, heteroarilo cada uno es opcionalmente substituido con uno ó más $\mathbf{R^{12}}$. Cada $\mathbf{R^{12}}$ se selecciona de manera independiente a partir del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, heteroarilo, arilalquilo, arilo, –F (fluoroo), –Cl (Cloro), –CN, $–CF_3$, $–OCF_3$, –C(O)N**R'R"** y –N**R'R"**, donde dichos C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, heteroarilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, y arilo son cada uno opcionalmente substituidos con uno ó más $\mathbf{R^{12a}}$. Cada $\mathbf{R^{12a}}$ se selecciona de manera independiente a partir del grupo que consiste de –F, –Cl, $–CF_3$, $–OCF_3$, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{3-7} cicloalquilo, y arilo.

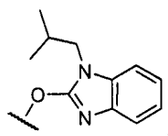
[0160] Cada N**R'R"** se selecciona separadamente donde **R'** y **R"** se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo que consiste de –H (hidrogeno), halo, –C(O)N**R'R"**, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido; ó **R'** y **R"** se toman junto con el nitrógeno al cual están enlazados para formar heterociclilo.

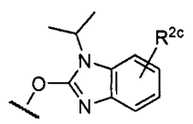
[0161] R^{2b}, R^{2d}, y R^{2f} se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo substituido opcionalmente con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilalquilo, arilo substituido opcionalmente, heteroarilo substituido opcionalmente; R^{2h} se selecciona a partir del grupo que consiste de propilo, butilo y fenilo; R^{i} es C_{1-6} alquilo substituido opcionalmente con hasta 5 fluoroo.

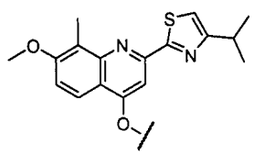
[0162] R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$, $-NHS(O)_2OR^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$; donde R^{3a} se selecciona a partir del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, $-(CH_2)_qC_{6\text{ o }10}$ arilo, y un heteroarilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxi, –COOH, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, y C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo.

[0163] En donde R^{3b} y R^{3c} son cada uno separadamente un átomo de hidrógeno, o seleccionados separadamente a partir del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, y $C_{6\text{ o }10}$ arilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxi, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, fenilo, C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoroo, and C_{1-6} alcoxi sustituido con hasta 5 fluoroo; ó R^{3b} y R^{3c} se toman junto con el nitrógeno al cual están enlazados para formar un anillo heterocíclico de tres-a-seis miembros, enlazado a la estructura madre a través de un nitrógeno, y el anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente a partir del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, y fenilo; Cada t es independientemente 0, 1 o 2; cada q es independientemente 0, 1 o 2; y todo enlace representado por una línea interrumpida y una línea sólida representa un enlace seleccionado a partir del grupo que consiste de un enlace simple y un doble enlace.

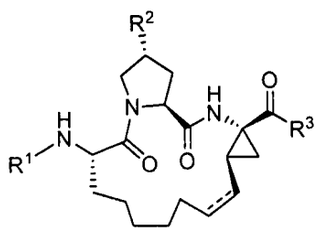
[0164] Si R^2 es  o  , entonces R^1 no es fenilo; si R^2 es  , entonces R^1 no es –C(O)O-t-butilo, fenilo o fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo conformado por fluoroo, cloro y $–CF_3$.

[0165] Si R^2 es  , entonces R^1 no es –C(O)O-t-butilo o fenilo o fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo conformado por fluoroo y $–CF_3$.

[0166] Si R^2 es  y R^{2c} es –F o metilo, entonces R^1 no es –C(O)O-t-butilo o fenilo.

[0167] Si R^2 es  , entonces R^1 no es –C(O)O-t-butilo, benzoxazilo, t-butiltiazilo, fenilo o fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo conformado por fluoroo, cloro, metilo, $–CF_3$ y $–OCF_3$.

[0168] En algunas configuraciones, los compuestos de la Fórmula I tienen la estructura de la Fórmula Ia:

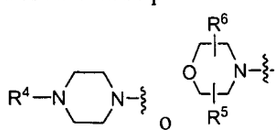


(Ia),

donde R^1, R^2 y R^3 son los que se definieron anteriormente.

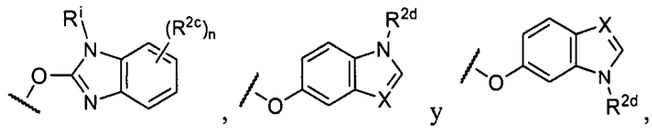
[0169] Algunas configuraciones proporcionan compuestos de la Fórmula I o la Fórmula Ia, en las que R^1 se selecciona del grupo conformado por $-C(O)O-R^{1e}$, heteroarilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, fluoroo, amino, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-C(O)OH$ y oxazolilo. En algunas configuraciones, R^{1a} y R^{1b} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar piperazinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)OR^{1c}$, $-C(O)R^{1d}$, hidroxi-C_{1-6}alquilo, amino-C_{1-6}alquilo, arilo-C_{1-6}alquilo, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo, donde, en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O; y R^{1c} y R^{1d} se seleccionan, cada uno por separado, del grupo conformado por –H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, arialquilo y heteroarilo.

[0170] Algunas configuraciones proporcionan compuestos de la Fórmula I o la Fórmula Ia, en las que R^1 es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$ y $-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$, donde R^{1a} y R^{1b} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar piperazinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo, hidroxi-C_{1-6}alquilo, amino-C_{1-6}alquilo, arilo-C_{1-6}alquilo, $-C(O)OR^{1c}$, $-C(O)R^{1d}$, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo, donde, en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O. En algunas configuraciones, R^{1a} y R^{1b} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar:



donde R^4 se selecciona del grupo conformado por –H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más amina, arilo o hidroxi, arilo opcionalmente sustituido con C_{1-4} alquilo, $-CF_3$, o $-OCF_3$ y $-C(O)R^{4a}$, donde R^{4a} se selecciona del grupo conformado por C_{1-4} alcoxi, C_{3-7} cicloalquilo y arilo; y R^5 y R^6 son, cada uno de forma independiente, –H o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con fenilo.

[0171] Algunas configuraciones proporcionan compuestos de la Fórmula I o la Fórmula Ia, en las que R^2 se selecciona del grupo conformado por

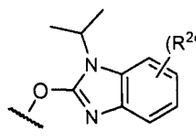
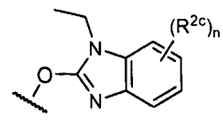


donde cada R^{2c} se selecciona de forma independiente del grupo conformado por $-CF_3$, –Br, –Cl, –C(O)OH, –C(O)NR'R", –NR'R", –NHC(O)NR'R", $-NHC(O)OR^{1c}$,$-NHS(O)_2R^{1c}$, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, porción policíclica, fenilo y heteroarilo. Dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, porción policíclica, arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente cada uno con uno o más R^{12}; y, en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede seleccionarse del grupo conformado por furanilo, tiazolilo, oxazolilo, tiofenilo, pirazolilo y benzotiazolilo.

[0172] Cada R^{12} se selecciona de forma independiente del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, piridinilo, fenilalquilo, fenilo, –F (fluoroo), –Cl (Cloro), –CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, –C(O)NR'R", morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinio, C_{3-7} cicloalquilo-alquilo, donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, pirimidilo, fenilalquilo, fenilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinio se sustituyen opcionalmente cada uno con uno o más R^{12a}.

[0173] Cada NR'R" se selecciona por separado, donde R' y R" se seleccionan, cada uno por separado, del grupo conformado por –H (hidrógeno), –F, –Cl, –C(O)NR'R", C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, fenilo, fenilalquilo y heteroarilo; y cada R^{12a} se selecciona de forma independiente del grupo conformado por –F, –Cl, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{3-7} cicloalquilo y arilo.

[0174] R^{2d} se selecciona del grupo conformado por C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{3-7} cicloalquilo, arialquilo, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y R^i es etilo o i-propilo.

[0175] Algunas configuraciones proporcionan compuestos de la Fórmula I o la Fórmula Ia, en las que R^2 es  o  .

[0176] En algunas configuraciones, cada R^{2c} se selecciona de forma independiente del grupo conformado por $-CF_3$, –Br, –Cl, –C(O)OH, –C(O)NR'R", –NR'R", –NHC(O)NR'R", $-NHC(O)OR^{1c}$, $-NHS(O)_2R^{1c}$, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, porción policíclica, fenilo y heteroarilo, donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, porción policíclica, arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente cada uno con uno o más R^{12}; y, en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede seleccionarse del grupo conformado por furanilo, tiazolilo, oxazolilo, tiofenilo, pirazolilo y benzotiazolilo.

[0177] En algunas configuraciones, cada R^{12} se selecciona de forma independiente del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, piridinilo, fenilalquilo, fenilo, –F (fluoroo), –Cl (Cloro), –CN, $–CF_3$, $–OCF_3$, –C(O)NR'R" y morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinio, C_{3-7} cicloalquilo-alquilo, donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, piridinilo, fenilalquilo, fenilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinio se sustituyen opcionalmente cada uno con uno o más R^{12a}.

[0178] En algunas configuraciones, cada $\mathbf{R^{12a}}$ se selecciona de forma independiente del grupo conformado por –F, –Cl, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{3-7} cicloalquilo y arilo.

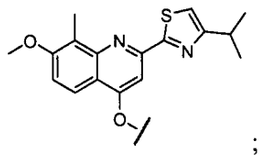
[0179] En algunas configuraciones, cada N**R'R"** se selecciona por separado, donde **R'** y **R"** se seleccionan de forma independiente del grupo conformado por –H (hidrógeno), –F, –Cl, –C(O)N**R'R"**, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, fenilo, fenilalquilo y heteroarilo; o **R'** y **R"** se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar heterociclilo.

[0180] En algunas configuraciones, cada R^{2c} es, de forma independiente, arilo opcionalmente sustituido con halo, ciano, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo o C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C(O)NR'R", donde R' y R" son, de forma independiente, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido. En otras configuraciones, cada R^{2c} es, de forma independiente, heteroarilo o porción policíclica, cada uno opcionalmente sustituido con arilo, arilalquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, heteroarilo, heterociclilo, C_{3-7} cicloalquilo o C_{3-7} cicloalquilo-alquilo; donde dicho arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden sustituirse además con C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halo o fenilo.

[0181] En algunas configuraciones, R^1 se selecciona del grupo conformado por –$C(O)OR^{1c}$ o heteroarilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido, y R^{3a} es –$NHS(O)_2R^{3a}$ o –$NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$; donde R^{3a} se selecciona del grupo conformado por C_{1-6} alquilo y –$(CH_2)_qC_{3-7}$cicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo..

[0182] Algunas configuraciones proporcionan compuestos de la Fórmula I o la Fórmula Ia, en las que R^3 es –$NHS(O)_2R^{3a}$ o –$NHS(O)_2OR^{3a}$, donde R^{3a} es C_{3-77} cicloalquilo opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo.

[0183] Algunas configuraciones proporcionan compuestos de la Fórmula I o la Fórmula Ia, en las que R^1 es arilo sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, amino, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta

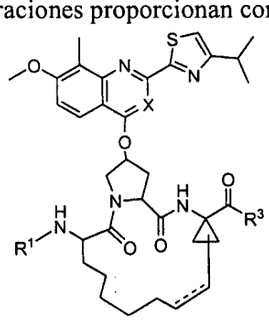
5 fluoroo, –COOH, –C(O)$NR^{1a}R^{1b}$, –$NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$ y heteroarilo que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O; R^2 es  ; y R^3 es –OH, $–NHS(O)_2R^{3a}$, $–NHS(O)_2OR^{3a}$ o $–NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$; donde R^{3a} se selecciona del grupo conformado por C_{1-6} alquilo y $–(CH_2)_qC_{3-7}$cicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo.

[0184] En algunas configuraciones, R^1 es arilo sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por –C(O)$NR^{1a}R^{1b}$ y –$NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$; R^{1a} y R^{1b} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar piperazinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, –C(O)OR^{1c}, –C(O)R^{1d}, hidroxi-C_{1-6}alquilo, amino-C_{1-6}alquilo, arilo-C_{1-6}alquilo, arilo opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoroo y heteroarilo, donde, en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O; y R^{1c} y R^{1d} se seleccionan, cada uno por separado, del grupo conformado por –H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo.

[0185] En algunas configuraciones, R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por –C(O)$NR^{1a}R^{1b}$, –$NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$ y heteroarilo, donde, en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O; y R^3 es $–NHS(O)_2R^{3a}$ o $–NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$, donde R^{3a} es C_{3-7}cicloalquilo opcionalmente sustituido con metilo y R^{3b} y R^{3c} son metilo.

Fórmula II

[0186] Algunas configuraciones proporcionan compuestos de la Fórmula II:



(II)

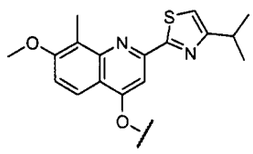
o una sal o profármaco de esta farmacológicamente aceptable, donde X y es –CH– o –N–; R^1 se selecciona del grupo conformado por $-C(O)OR^{1e}$, heteroarilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-C(O)OR^{1c}$, y heteroarilo. En algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O.

[0187] R^{1e} se selecciona del grupo conformado por t-butilo, cicloalquilo y heterociclilo.

[0188] R^{1a} y R^{1b} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar piperazinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)OR^{1c}$, $-C(O)R^{1d}$, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, donde, en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O; R^{1c} y R^{1d} se seleccionan, cada uno por separado, del grupo conformado por –H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo.

[0189] R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$, $-NHS(O)_2OR^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$; R^{3a} se selecciona del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$cicloalquilo, $-(CH_2)_qC_{6\text{ ó }10}$arilo y un heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, –COOH, $-(CH_2)_tC_{3-7}$cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6}alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo y C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo; y R^{3b} y R^{3c} son, cada uno por separado, un átomo de hidrógeno o se seleccionan por separado del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$cicloalquilo y $C_{6\text{ ó }10}$ arilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, $-(CH_2)_tC_{3-7}$cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6}alquilo, fenilo, C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoroo y C_{1-6} alcoxi sustituido con hasta 5 fluoro; o R^{3b} y R^{3c} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de tres a seis miembros, unido a la estructura matriz mediante un nitrógeno y donde el anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi y fenilo.

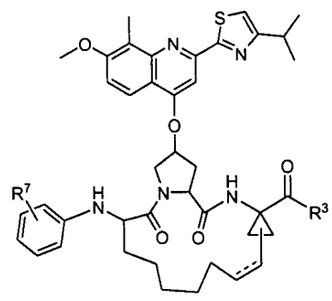
[0190] Cada t es, de forma independiente, 0, 1 ó 2; y cada q es, de forma independiente, 0, 1 ó 2. Cualquier enlace representado con una línea punteada y continua representa un enlace seleccionado del grupo conformado por un enlace simple o un enlace doble.

Si R^2 es  , entonces R^1 no es –C(O)O-t-butilo, benzoxazilo, t-butiltiazilo, fenilo o fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo conformado por fluoroo, cloro, metilo, $–CF_3$ y $–OCF_3$.

[0191] En algunas configuraciones, R^1 se selecciona del grupo conformado por –C(O)O-t-butilo y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $–C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $–NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$, $–C(O)OR^{1c}$, y heteroarilo. En algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O.

[0192] En algunas configuraciones, el compuesto de la Fórmula II se selecciona del grupo conformado por los Compuestos 901, 101-129, 601-602, 1001-1002 y 1733, según se muestra en los ejemplos más abajo.

[0193] Algunas configuraciones proporcionan compuestos de la Fórmula IIa-1:



(IIa-1)

o una sal o profármaco de esta farmacológicamente aceptable, donde R^3 es –OH, $–NHS(O)_2R^{3a}$, $–NHS(O)_2OR^{3a}$ o $–NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$; donde R^{3a} se selecciona del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, $–(CH_2)_qC_{3-7}$cicloalquilo, $–(CH_2)_qC_{6\text{ ó }10}$arilo y un heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, –COOH, $–(CH_2)_tC_{3-7}$cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6}alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo y C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo.

[0194] R^{3b} y R^{3c} son, cada uno por separado, un átomo de hidrógeno o se seleccionan por separado del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$cicloalquilo y $C_{6 \text{ ó } 10}$ arilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, $-(CH_2)_tC_{3-7}$cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6}alquilo, fenilo, C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoroo y C_{1-6} alcoxi sustituido con hasta 5 fluoroo; o R^{3b} y R^{3c} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de tres a seis miembros, unido a la estructura matriz mediante un nitrógeno y donde el anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi y fenilo.

[0195] Cada t es, de forma independiente, 0, 1 ó 2; y cada q es, de forma independiente, 0, 1 ó 2.

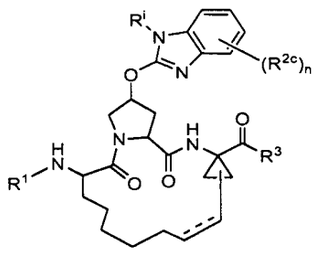
[0196] R^7 se selecciona del grupo conformado por $-NH_2$, $-NH_2 \cdot HCl$, $-COOH$, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$ y heteroarilo que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O; R^{1a} y R^{1b} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar piperazinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)OR^{1c}$, $-C(O)R^{1d}$, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, donde, en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O; R^{1c} y R^{1d} se seleccionan, cada uno por separado, del grupo conformado por –H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo. Cualquier enlace representado con una línea punteada y continua representa un enlace seleccionado del grupo conformado por un enlace simple y un enlace doble.

[0197] En algunas configuraciones, R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$, $-NHS(O)_2OR^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$, donde R^{3a} es C_{3-7}cicloalquilo opcionalmente sustituido con metilo y R^{3b} y R^{3c} son metilo; y R^7 se selecciona del grupo conformado por $-NH_2$, $-NH_2 \cdot HCl$, $-COOH$, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$ y heteroarilo. En algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O, donde R^{1a} y R^{1b} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar piperazinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de C_{1-6} alquilo, $-C(O)OR^{1c}$, $-C(O)R^{1d}$, hidroxi-C_{1-6}alquilo, amino-C_{1-6}alquilo, arilo-C_{1-6}alquilo, fenilo opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo o $-CF_3$, y heteroarilo, donde, en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de

N u O.

Fórmula III

[0198] Algunas configuraciones proporcionan un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula III:



(III)

o una sal o profármaco de esta farmacológicamente aceptable, donde R^1 se selecciona del grupo conformado por $-C(O)OR^{1e}$, heteroarilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-C(O)OR^{1c}$ y heteroarilo. En algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O.

[0199] R^{1e} se selecciona del grupo conformado por t-butilo, cicloalquilo y heterociclilo; R^{1a} y R^{1b} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar piperazinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)OR^{1c}$, $-C(O)R^{1d}$, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, donde, en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O; y R^{1c} y R^{1d} se seleccionan, cada uno por separado, del grupo conformado por –H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo.

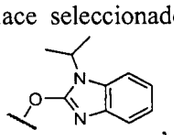
[0200] R^i es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo.

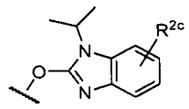
[0201] Cada $\mathbf{R^{2c}}$ se selecciona de forma independiente del grupo conformado por halo, $-C(O)O\mathbf{R^{1c}}$, $-C(O)N\mathbf{R'R''}$, $-N\mathbf{R'R''}$, $-NHC(O)N\mathbf{R'R''}$, $-NHC(O)O\mathbf{R^{1c}}$, $-NHS(O)_2\mathbf{R^{1c}}$, C_{2-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, arilalquilo, porción policíclica, arilo y heteroarilo. Dicho C_{2-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, arilalquilo, porción policíclica, arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente cada uno con uno o más $\mathbf{R^{12}}$. Cada $\mathbf{R^{12}}$ se selecciona de forma independiente del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6}

alcoxi, heteroarilo, arilalquilo, arilo, –F (fluoroo), –Cl (Cloro), –CN, $–CF_3$, $–OCF_3$, –C(O)N**R'R"** y –N**R'R"**, donde dicho C_{2-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, heteroarilo, arilalquilo, cicloalquiloalquilo y arilo se sustituyen opcionalmente cada uno con uno o más $\mathbf{R^{12a}}$. Cada $\mathbf{R^{12a}}$ se selecciona de forma independiente del grupo conformado por –F, –Cl, $–CF_3$, $–OCF_3$, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{3-7} cicloalquilo y arilo.

[0202] Cada N**R'R"** se selecciona por separado, donde **R'** y **R"** se seleccionan, cada uno de forma independiente, del grupo conformado por –H (hidrógeno), halo, –C(O)N**R'R"**, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o **R'** y **R"** se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar heterociclilo.

[0203] R^3 es –OH, $–NHS(O)_2R^{3a}$, $–NHS(O)_2OR^{3a}$ o $–NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$; donde R^{3a} se selecciona del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, $–(CH_2)_qC_{3-7}$cicloalquilo, $–(CH_2)_qC_{6\text{ ó }10}$arilo y un heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, –COOH, $–(CH_2)_tC_{3-7}$cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6}alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo y C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo; donde R^{3b} y R^{3c} son, cada uno por separado, un átomo de hidrógeno o se seleccionan por separado del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, $–(CH_2)_qC_{3-7}$cicloalquilo y $C_{6\text{ ó }10}$ arilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, $–(CH_2)_tC_{3-7}$cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6}alquilo, fenilo, C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoroo y C_{1-6} alcoxi sustituido con hasta 5 fluoroo; o R^{3b} y R^{3c} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de tres a seis miembros, unido a la estructura matriz mediante un nitrógeno y donde el anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi y fenilo.

[0204] Cada t es, de forma independiente, 0, 1 ó 2; y cada q es, de forma independiente, 0, 1 ó 2. n es 1, 2 ó 3. Cualquier enlace representado con una línea punteada y continua representa un enlace seleccionado del grupo conformado por un enlace simple o un enlace doble. Si R^2 es  , entonces R^1 no es –C(O)O-t-butilo, fenilo o fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo conformado por fluoroo, cloro y –

CF_3; y si R^2 es  y R^{2c} es –F o metilo, entonces R^1 no es –C(O)O-t-butilo o fenilo.

[0205] En algunas configuraciones, el compuesto de la Fórmula III se selecciona del grupo conformado por los Compuestos 201-204, 210-293, 1201-1222, 1401-1436, 1701-1732 y 1734-1778, según se muestra en los ejemplos más abajo.

[0206] En algunas configuraciones, cada R^{2c} se selecciona de forma independiente del grupo conformado por $–CF_3$, –Br (bromo), –Cl (Cloro), –C(O)OH, –C(O)NR'R", –NR'R", –NHC(O)NR'R", $–NHC(O)OR^{1c}$, $–NHS(O)_2R^{1c}$, C_{2-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, porción policíclica, fenilo y heteroarilo. Dicho C_{2-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, porción policíclica, arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente cada uno con uno o más R^{12}; y, en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede seleccionarse del grupo conformado por furanilo, tiazolilo, oxazolilo, tiofenilo, pirazolilo y benzotiazolilo.

[0207] Cada R^{12} se selecciona de forma independiente del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, piridinilo, fenilalquilo, fenilo, –F (fluoroo), –Cl (Cloro), –CN, $–CF_3$, $–OCF_3$, –C(O)NR'R", –NR'R", C_{3-7} cicloalquilo-alquilo, donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, piridinilo, fenilalquilo, fenilo y –NR'R" se sustituyen opcionalmente cada uno con uno o más R^{12a}.

[0208] En algunas configuraciones, cada R^{12a} se selecciona de forma independiente del grupo conformado por –F, –Cl, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{3-7} cicloalquilo y arilo.

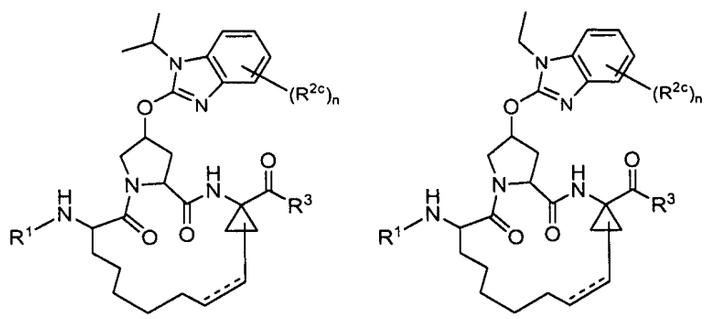
[0209] En algunas configuraciones, cada NR'R" se selecciona por separado, donde R' y R" se seleccionan, cada uno de forma independiente, del grupo conformado por –H (hidrógeno), –F, –Cl, –C(O)NR'R", C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, fenilo, fenilalquilo y heteroarilo; o R' y R" se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar heterociclilo. En algunas configuraciones, dicho heterociclilo puede ser morfolinilo, pirrolidinilo o piperidinilo.

[0210] En algunas configuraciones, cada R^{2c} es, de forma independiente, arilo opcionalmente sustituido con halo, ciano, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo o C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C(O)NR'R", donde R' y R" son, de forma independiente, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido. En otras configuraciones, cada R^{2c} es, de forma independiente, heteroarilo o porción policíclica, cada uno opcionalmente sustituido con arilo, arilalquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, heteroarilo, heterociclilo, C_{3-7} cicloalquilo o C_{3-7} cicloalquilo-alquilo; donde dicho arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden sustituirse además con C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halo o fenilo.

[0211] En algunas configuraciones, R^1 se selecciona del grupo conformado por –C(O)O-t-butilo y fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-C(O)OR^{1c}$ y heteroarilo; en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O; y R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$, donde R^{3a} es C_{3-7}cicloalquilo opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo, y R^{3b} y R^{3c} se seleccionan de forma independiente de –H o C_{1-6} alquilo.

[0212] En algunas configuraciones, R^1 se selecciona del grupo conformado por –C(O)O-t-butilo y fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo y C_{2-6} alquinilo; y R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$, donde R^{3a} es C_{3-7}cicloalquilo opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo, y R^{3b} y R^{3c} se seleccionan de forma independiente de –H o C_{1-6} alquilo.

[0213] Algunas configuraciones proporcionan un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula IIIa o IIIb:



(IIIa) o (IIIb) ;

donde R^1, R^{2c}, R^3 y n son los que se definieron anteriormente.

[0214] En algunas configuraciones, cada R^{2c} se selecciona de forma independiente del grupo conformado por $-CF_3$, –Br (bromo), –Cl (Cloro), –C(O)OH, –C(O)NR'R", –NR'R", –NHC(O)NR'R", $-NHC(O)OR^{1c}$, $-NHS(O)_2R^{1c}$, C_{2-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, porción policíclica, fenilo y heteroarilo. Dicho C_{2-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, porción policíclica, arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente cada uno con uno o más R^{12} y, en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede seleccionarse del grupo conformado por furanilo, tiazolilo, oxazolilo, tiofenilo, pirazolilo y benzotiazolilo.

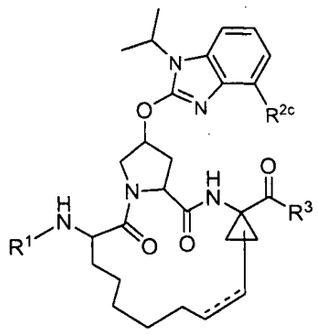
[0215] Cada R^{12} se selecciona de forma independiente del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, piridinilo, fenilalquilo, fenilo, –F (fluoroo), –Cl (Cloro), –CN, $–CF_3$, $–OCF_3$, –C(O)NR'R", –NR'R", C_{3-7} cicloalquilo-alquilo, donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, piridinilo, fenilalquilo, fenilo y –NR'R" se sustituyen opcionalmente cada uno con uno o más R^{12a}.

[0216] En algunas configuraciones, cada R^{12a} se selecciona de forma independiente del grupo conformado por –F, –Cl, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{3-7} cicloalquilo y arilo.

[0217] En algunas configuraciones, cada NR'R" se selecciona por separado, donde R' y R" se seleccionan de forma independiente del grupo conformado por –H (hidrógeno), –F, –Cl, –C(O)NR'R", C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, fenilo, fenilalquilo y heteroarilo; o R' y R" se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar heterociclilo. En algunas configuraciones, dicho heterociclilo puede ser morfolinilo, pirrolidinilo o piperidinilo.

[0218] En algunas configuraciones, cada R^{2c} es, de forma independiente, arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo conformado por halo, ciano, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo o C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C(O)NR'R", donde R' y R" son, de forma independiente, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido. En otras configuraciones, cada R^{2c} es, de forma independiente, heteroarilo o porción policíclica, cada uno opcionalmente sustituido con $–CF_3$, arilo, arilalquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, heteroarilo, heterociclilo, C_{3-7} cicloalquilo o C_{3-7} cicloalquilo-alquilo; donde dicho arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden sustituirse además con C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halo o fenilo.

[0219] En algunas configuraciones, el compuesto puede tener la estructura de la Fórmula (IIIa-1):



(IIIa-1)

, donde R^1, R^{2c} y R^3 son los que se definieron para la Fórmula IIIa o IIIb.

[0220] En algunas configuraciones, R^{2c} en la Fórmula IIIa o IIIb se selecciona del grupo conformado por $–CF_3$, –Br (bromo), –Cl (Cloro), –C(O)OH, –C(O)NR'R", –NR'R", –NHC(O)NR'R", $–NHC(O)OR^{1c}$, $–NHS(O)_2R^{1c}$, C_{2-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, porción

policíclica, fenilo y heteroarilo. Dicho C_{2-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, porción policíclica, arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente cada uno con uno o más R^{12}; y, en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede seleccionarse del grupo conformado por furanilo, tiazolilo, oxazolilo, tiofenilo, pirazolilo y benzotiazolilo.

[0221] Cada R^{12} se selecciona de forma independiente del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, piridinilo, fenilalquilo, fenilo, –F (fluoroo), –Cl (Cloro), –CN, $–CF_3$, $–OCF_3$, –C(O)NR'R", –NR'R", C_{3-7} cicloalquilo-alquilo, donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, piridinilo, fenilalquilo, fenilo y –NR'R" se sustituyen opcionalmente cada uno con uno o más R^{12a}.

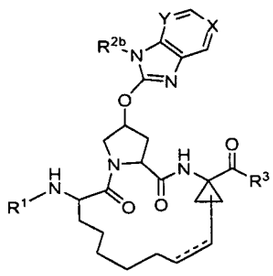
[0222] En algunas configuraciones, cada R^{12a} se selecciona de forma independiente del grupo conformado por –F, –Cl, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{3-7} cicloalquilo y arilo.

[0223] En algunas configuraciones, cada NR'R" se selecciona por separado, donde R' y R" se seleccionan, cada uno de forma independiente, del grupo conformado por –H (hidrógeno), –F, –Cl, –C(O)NR'R", C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, fenilo, fenilalquilo y heteroarilo; o R' y R" se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar heterociclilo. En algunas configuraciones, dicho heterociclilo puede ser morfolinilo, pirrolidinilo o piperidinilo.

[0224] En algunas configuraciones, R^{1c} se selecciona por separado del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, arilo y arilalquilo.

Fórmula IV

[0225] Algunas configuraciones proporcionan un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula IV:



(IV)

o una sal o profármaco de esta farmacológicamente aceptable, donde R^1 se selecciona del grupo conformado por $–C(O)OR^{1e}$, heteroarilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $–C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $–NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$, $–C(O)OR^{1c}$ y heteroarilo; en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O.

[0226] R^{1e} se selecciona del grupo conformado por t-butilo, cicloalquilo y heterociclilo;

R^{1a} y R^{1b} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar piperazinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)OR^{1c}$, $-C(O)R^{1d}$, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, donde, en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O; R^{1c} y R^{1d} se seleccionan, cada uno por separado, del grupo conformado por –H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo.

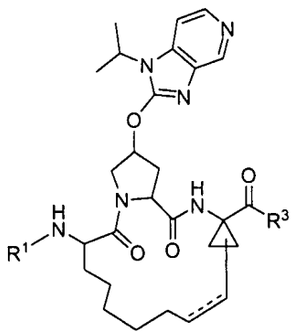
[0227] X y Y se seleccionan, cada uno de forma independiente, de –CH– o –N–, donde ni X ni Y son, ninguno de los dos, –CH–.

[0228] R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$, $-NHS(O)_2OR^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$; donde R^{3a} se selecciona del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$cicloalquilo, $-(CH_2)_qC_{6\text{ ó }10}$arilo y un heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, –COOH, $-(CH_2)_tC_{3-7}$cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6}alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo y C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo; donde R^{3b} y R^{3c} son, cada uno por separado, un átomo de hidrógeno o se seleccionan por separado del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo y $C_{6\text{ ó }10}$ arilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, $-(CH_2)_tC_{3-7}$cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6}alquilo, fenilo, C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoroo y C_{1-6} alcoxi sustituido con hasta 5 fluoroo; o R^{3b} y R^{3c} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de tres a seis miembros, unido a la estructura matriz mediante un nitrógeno y donde el anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi y fenilo.

[0229] Cada t es, de forma independiente, 0, 1 ó 2; y cada q es, de forma independiente, 0, 1 ó 2. Cualquier enlace representado con una línea punteada y continua representa un enlace seleccionado del grupo conformado por un enlace simple y un enlace doble.

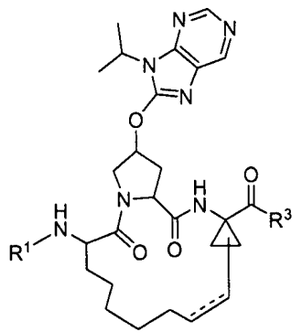
[0230] Algunas configuraciones proporcionan un compuesto que tiene la estructura seleccionada del grupo conformado por los Compuestos 209 y 501-504.

[0231] Algunas configuraciones proporcionan un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula IVa o IVb:



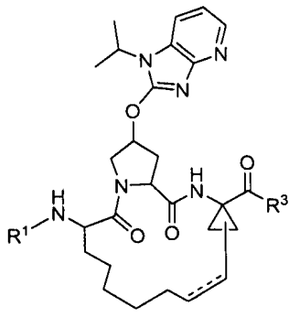
(IVa)

,



(IVb)

, o

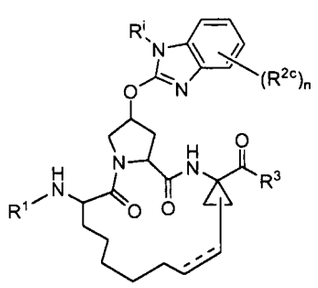


(IVc)

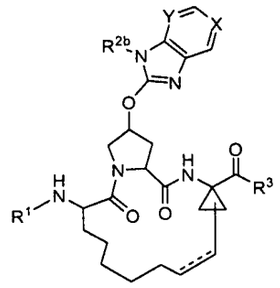
donde R^1 y R^3 son los que se definieron anteriormente.

[0232] En algunas configuraciones, en cualquiera de las Fórmulas IV, IVa. IVb y IVc, R^1 se selecciona del grupo conformado por $-C(O)OR^{1e}$, heteroarilo opcionalmente sustituido y fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-C(O)OR^{1c}$ y heteroarilo que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O; y R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$, donde R^{3a} es C_{3-7}cicloalquilo opcionalmente sustituido con metilo y R^{3b} y R^{3c} son metilo.

[0233] Algunas configuraciones proporcionan un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula III o IV



(III)



(IV)

o una sal o profármaco de esta farmacológicamente aceptable, donde: $\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo conformado por –C(O)O$\mathbf{R^{1e}}$, heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de S, N u O, y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, –C(O)N$\mathbf{R^{1a}R^{1b}}$, –NHC(O)N$\mathbf{R^{1a}R^{1b}}$, –C(O)O$\mathbf{R^{1c}}$ y heteroarilo que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O.

[0234] $\mathbf{R^{1e}}$ se selecciona del grupo conformado por t-butilo, cicloalquilo y heterociclilo que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N, O y S. $\mathbf{R^{1a}}$ y $\mathbf{R^{1b}}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar piperazinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, –C(O)O$\mathbf{R^{1c}}$, –C(O)$\mathbf{R^{1d}}$, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N y O. $\mathbf{R^{1c}}$ y $\mathbf{R^{1d}}$ se seleccionan, cada uno por separado, del grupo conformado por –H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo lineal y ramificado, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N, O y S.

[0235] **X** y **Y** se seleccionan, cada uno de forma independiente, de –CH– o –N–, donde **X** y **Y** no son, ninguno de los dos, –CH–;(c) $\mathbf{R^{2b}}$ se selecciona del grupo conformado por C_{1-6} alquilo lineal y ramificado opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilalquilo, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de S, N u O.

[0236] Cada $\mathbf{R^{2c}}$ se selecciona de forma independiente del grupo conformado por –Br, –Cl, $–CF_3$, C_{2-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, –C(O)N**R'R"**, –N**R'R"**, –NHC(O)N**R'R"**, –NHC(O)O$\mathbf{R^{1c}}$, $–NHS(O)_2\mathbf{R^{1c}}$, –C(O)OH, arilo y heteroarilo que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de S, N u O, donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo conformado por $–CF_3$, C_{1-6} alquilo lineal y ramificado, C_{3-7} cicloalquilo, arilalquilo y arilo, y el arilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes

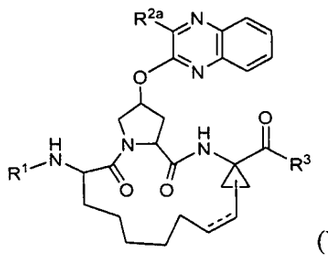
seleccionados del grupo conformado por –F, –CN, $–CF_3$, $–OCF_3$, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi y C(O)N**R'R"**; donde **R'** y **R"** se seleccionan, cada uno de forma independiente, del grupo conformado por –H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de S, N u O.

[0237] $\mathbf{R^i}$ es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo. $\mathbf{R^3}$ es –OH, $–NHS(O)_2\mathbf{R^{3a}}$, $–NHS(O)_2O\mathbf{R^{3a}}$ o $–NHS(O)_2N\mathbf{R^{3b}R^{3c}}$; donde $\mathbf{R^{3a}}$ se selecciona del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, $–(CH_2)_qC_{3-7}$cicloalquilo, $–(CH_2)_qC_{6\ ó\ 10}$arilo, y un heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, –COOH, $–(CH_2)_tC_{3-7}$cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6}alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo y C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo.

[0238] Donde $\mathbf{R^{3b}}$ y $\mathbf{R^{3c}}$ son, cada uno por separado, un átomo de hidrógeno o se seleccionan por separado del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, $–(CH_2)_qC_{3-7}$cicloalquilo y $C_{6\ ó\ 10}$ arilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, $–(CH_2)_tC_{3-7}$cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6}alquilo, fenilo, C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoroo y C_{1-6} alcoxi sustituido con hasta 5 fluoroo; o $\mathbf{R^{3b}}$ y $\mathbf{R^{3c}}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de tres a seis miembros, que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de S, N u O, y el anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi y fenilo.

[0239] Cada **t** es, de forma independiente, 0, 1 ó 2; y cada **q** es, de forma independiente, 0, 1 ó 2. **n** es 1, 2 ó 3; y cualquier enlace representando con una línea punteada y continua representa un enlace seleccionado del grupo conformado por un enlace simple y un enlace doble. Fórmula V

[0240] Algunas configuraciones proporcionan un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula V:



(V)

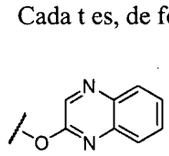
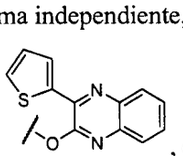
o una sal o profármaco de esta farmacológicamente aceptable, donde R^1 se selecciona del grupo conformado por $–C(O)OR^{1e}$, heteroarilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $–C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $–NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$, –

$C(O)OR^{1c}$ y heteroarilo; en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O.

[0241] R^{1e} se selecciona del grupo conformado por t-butilo, cicloalquilo y heterociclilo; R^{1a} y R^{1b} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar piperazinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)OR^{1c}$, $-C(O)R^{1d}$, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, donde, en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O; R^{1c} y R^{1d} se seleccionan por separado del grupo conformado por –H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo.

[0242] R^{2a} se selecciona del grupo conformado por –H, $-C(O)OR^{1c}$, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

[0243] R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$, $-NHS(O)_2OR^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$; donde R^{3a} se selecciona del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$cicloalquilo, $-(CH_2)_qC_{6\text{ó }10}$arilo y un heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, –COOH, $-(CH_2)_tC_{3-7}$cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6}alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo y C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo; donde R^{3b} y R^{3c} son, cada uno por separado, un átomo de hidrógeno o se seleccionan por separado del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$cicloalquilo y $C_{6\text{ó}}$ arilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, $-(CH_2)_tC_{3-7}$cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6}alquilo, fenilo, C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoroo y C_{1-6} alcoxi sustituido con hasta 5 fluoroo; o R^{3b} y R^{3c} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de tres a seis miembros, unido a la estructura matriz mediante un nitrógeno y donde el anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi y fenilo.

[0244] Cada t es, de forma independiente, 0, 1 ó 2; y cada q es, de forma independiente, 0, 1 ó 2. Si R^2 es  o  , entonces R^1 no es fenilo.

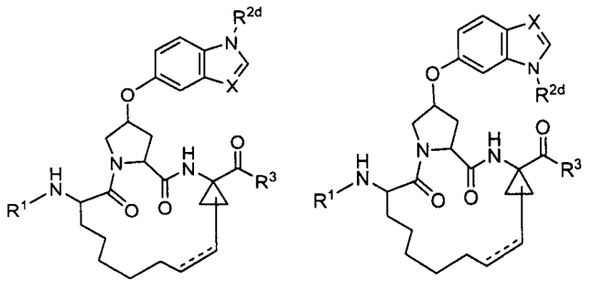
[0245] Cualquier enlace representado con una línea punteada y continua representa un enlace seleccionado del grupo conformado por un enlace simple y un enlace doble.

[0246] En algunas configuraciones, R^1 se selecciona del grupo conformado por –C(O)O-t-butilo y fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno

seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo y C_{2-6} alquinilo; y R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$, donde R^{3a} es C_{3-7}cicloalquilo opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo y R^{3b} y R^{3c} se seleccionan de forma independiente entre –H o C_{1-6} alquilo. Algunas configuraciones proporcionan un compuesto de la Fórmula V, seleccionado del grupo conformado por los Compuestos 301-312.

Fórmula VI

[0247] Algunas configuraciones proporcionan un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula VI-1 o VI-2:



(VI-1) o (VI-2) ,

o una sal o profármaco de esta farmacológicamente aceptable, donde X es –N– o –CH–; R^1 se selecciona del grupo conformado por $-C(O)OR^{1e}$, heteroarilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-C(O)OR^{1c}$ y heteroarilo; en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O.

[0248] R^{1e} se selecciona del grupo conformado por t-butilo, cicloalquilo y heterociclilo; R^{1a} y R^{1b} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar piperazinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)OR^{1c}$, $-C(O)R^{1d}$, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, donde, en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O; R^{1c} y R^{1d} se seleccionan, cada uno por separado, del grupo conformado por –H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, ariloalquilo y heteroarilo.

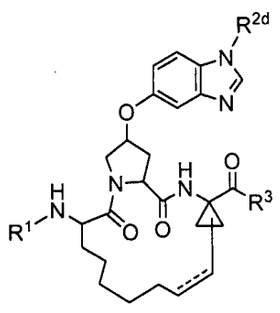
[0249] R^{2d} se selecciona del grupo conformado por C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, ariloalquilo, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

[0250] R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$, $-NHS(O)_2OR^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$; donde R^{3a} se

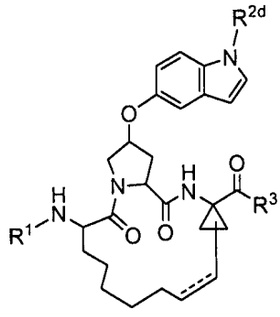
selecciona del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$cicloalquilo, $-(CH_2)_qC_{6\ ó\ 10}$arilo y un heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, –COOH, $-(CH_2)_tC_{3-7}$cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6}alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo y C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo; donde R^{3b} y R^{3c} son, cada uno por separado, un átomo de hidrógeno o se seleccionan por separado del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$cicloalquilo y $C_{6\ ó\ 10}$ arilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, $-(CH_2)_tC_{3-7}$cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6}alquilo, fenilo, C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoroo y C_{1-6} alcoxi sustituido con hasta 5 fluoroo; o R^{3b} y R^{3c} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de tres a seis miembros, unido a la estructura matriz mediante un nitrógeno y donde el anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi y fenilo.

[0251] Cada t es, de forma independiente, 0, 1 ó 2; y cada q es, de forma independiente, 0, 1 ó 2. Cualquier enlace representado con una línea punteada y continua representa un enlace seleccionado del grupo conformado por un enlace simple y un enlace doble.

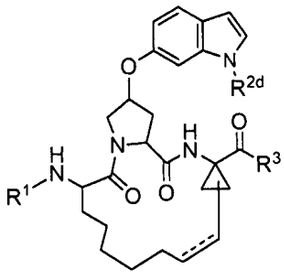
[0252] En algunas configuraciones, el compuesto puede tener la estructura de una de las siguientes Fórmulas:



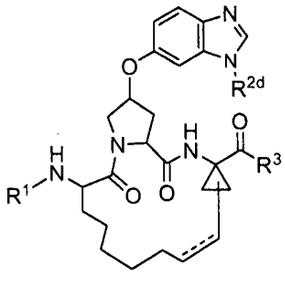
(VI-1a) ,



(VI-1b) ,



(VI-2a) o



(VI-2b) , donde R^1, R^3 y R^{2d} son los que se definieron anteriormente.

[0253] En algunas configuraciones, R^1 puede seleccionarse del grupo conformado por –C(O)O-t-butilo y R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$, donde R^{3a} es C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con metilo y R^{3b} y R^{3c} son metilo.

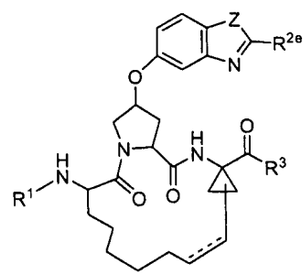
[0254] En algunas configuraciones, R^{2d} se selecciona del grupo conformado por C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo y arilo opcionalmente sustituido. En algunas configuraciones, R^{2d} es metilo, etilo, i-propilo o fenilo.

[0255] Algunas configuraciones proporcionan un compuesto de la Fórmula VI, seleccionado del grupo conformado por los Compuestos 294-299 y 701-702.

[0256] En algunas configuraciones, R^1 se selecciona del grupo conformado por–C(O)O-t-butilo y fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo y C_{2-6} alquinilo; y R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$, donde R^{3a} es C_{3-7}cicloalquilo opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo y R^{3b} y R^{3c} se seleccionan de forma independiente de –H o C_{1-6} alquilo.

Fórmula VII

[0257] Algunas configuraciones proporcionan un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula VII:



(VII)

o una sal o profármaco de esta farmacológicamente aceptable, donde Z es O o S; R^1 se selecciona del grupo conformado por $-C(O)OR^{1e}$, heteroarilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-C(O)OR^{1c}$ y heteroarilo; en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O.

[0258] R^{1e} se selecciona del grupo conformado por t-butilo, cicloalquilo y heterociclilo; R^{1a} y R^{1b} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar piperazinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)OR^{1c}$, –

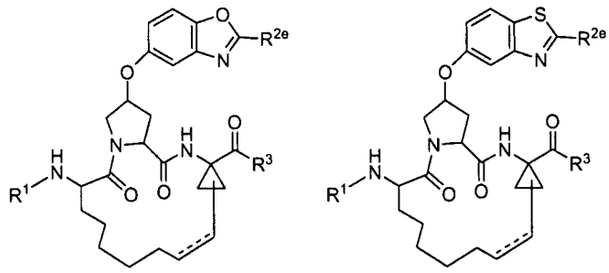
$C(O)R^{1d}$, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, donde, en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O; R^{1c} y R^{1d} se seleccionan, cada uno por separado, del grupo conformado por–H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, ariloalquilo y heteroarilo.

[0259] R^{2e} se selecciona del grupo conformado por –H, halo, $–C(O)OR^{1c}$, –C(O)NR'R", –NR'R", –NHC(O)NR'R", C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; donde R' y R" se seleccionan, cada uno de forma independiente, del grupo conformado por –H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

[0260] R^3 es –OH, $–NHS(O)_2R^{3a}$, $–NHS(O)_2OR^{3a}$ o $–NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$; donde R^{3a} se selecciona del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, $–(CH_2)_qC_{3-7}$cicloalquilo, $–(CH_2)_qC_{6\text{ ó }10}$arilo y un heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, –COOH, $–(CH_2)_tC_{3-7}$cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6}alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo y C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo; donde R^{3b} y R^{3c} son, cada uno por separado, un átomo de hidrógeno o se seleccionan por separado del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, $–(CH_2)_qC_{3-7}$cicloalquilo y $C_{6\text{ ó }10}$ arilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, $–(CH_2)_tC_{3-7}$cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6}alquilo, fenilo, C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoroo y C_{1-6} alcoxi sustituido con hasta 5 fluoroo; o R^{3b} y R^{3c} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de tres a seis miembros, unido a la estructura matriz mediante un nitrógeno y donde el anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi y fenilo

[0261] Cada t es, de forma independiente, 0, 1 ó 2; cada q es, de forma independiente, 0, 1 ó 2; y cualquier enlace representado con una línea punteada y continua representa un enlace seleccionado de un grupo conformado por un enlace simple y un enlace doble.

[0262] En algunas configuraciones, el compuesto puede tener la estructura de una de las siguientes Fórmulas:



(VIIa) o (VIIb) ,

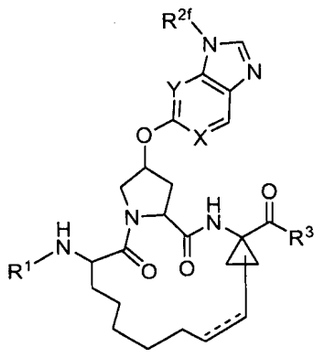
donde R^1, R^3 y R^{2e} son los que se definieron anteriormente.

[0263] Algunas configuraciones proporcionan un compuesto de la Fórmula VII, seleccionado del grupo conformado por los Compuestos 1251-1253.

[0264] En algunas configuraciones, en la Fórmula VII, VIIa o VIIb, R^1 se selecciona del grupo conformado por –C(O)O-t-butilo y fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo y C_{2-6} alquinilo; y R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$, donde R^{3a} es C_{3-7}cicloalquilo opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo y R^{3b} y R^{3c} se seleccionan de forma independiente de –H o C_{1-6} alquilo.

Fórmula VIII

[0265] Algunas configuraciones proporcionan un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula VIII:



(VIII) ,

o una sal o profármaco de esta farmacológicamente aceptable, donde R^1 se selecciona del grupo conformado por $-C(O)OR^{1e}$, heteroarilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-C(O)OR^{1c}$ y heteroarilo; en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede contener de 1 a 3

heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O.

[0266] R^{1e} se selecciona del grupo conformado por t-butilo, cicloalquilo y heterociclilo.

[0267] R^{1a} y R^{1b} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar piperazinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)OR^{1c}$, $-C(O)R^{1d}$, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, donde, en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O; R^{1c} y R^{1d} se seleccionan, cada uno por separado, del grupo conformado por –H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, ariloalquilo y heteroarilo.

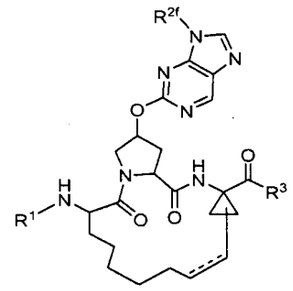
[0268] X y Y se seleccionan de forma independiente de –CH– o N–, donde ni X ni Y son, ninguno de los dos, –CH–; R^{2f} se selecciona del grupo conformado por C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, ariloalquilo, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

[0269] R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$, $-NHS(O)_2OR^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$; donde R^{3a} se selecciona del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$cicloalquilo, $-(CH_2)_qC_{6\text{ ó }10}$arilo y un heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, –COOH, $-(CH_2)_tC_{3-7}$cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6}alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo y C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo.

[0270] Donde R^{3b} y $R^{3c,}$ son, cada uno por separado, un átomo de hidrógeno o se seleccionan por separado del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$cicloalquilo y $C_{6\text{ ó }10}$ arilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, $-(CH_2)_tC_{3-7}$cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6}alquilo, fenilo, C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoroo y C_{1-6} alcoxi sustituido con hasta 5 fluoroo; o R^{3b} y R^{3c} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de tres a seis miembros, unido a la estructura matriz mediante un nitrógeno y donde el anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi y fenilo.

[0271] Cada t es, de forma independiente, 0, 1 ó 2; cada q es, de forma independiente, 0, 1 ó 2; cualquier enlace representado con una línea punteada y continua representa un enlace seleccionado del grupo conformado por un enlace simple y un enlace doble.

[0272] Algunas configuraciones proporcionan un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula VIIIa:



(VIIIa)

o una sal o profármaco de esta farmacológicamente aceptable, donde R^1 se selecciona del grupo conformado por $-C(O)OR^{1e}$, heteroarilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-C(O)OR^{1c}$ y heteroarilo; en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O;

[0273] R^{1e} se selecciona del grupo conformado por t-butilo, cicloalquilo y heterociclilo.

[0274] R^{1a} y R^{1b} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar piperazinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)OR^{1c}$, $-C(O)R^{1d}$, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, donde, en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O; R^{1c} y R^{1d} se seleccionan, cada uno por separado, del grupo conformado por –H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, ariloalquilo y heteroarilo.

[0275] R^{2f} se selecciona del grupo conformado por C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, ariloalquilo, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

[0276] R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$, $-NHS(O)_2OR^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$; donde R^{3a} se selecciona del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$cicloalquilo, $-(CH_2)_qC_{6\text{ ó }10}$arilo y un heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, –COOH, $-(CH_2)_tC_{3-7}$cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6}alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo y C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo.

[0277] Donde R^{3b} y R^{3c} son, cada uno por separado, un átomo de hidrógeno o se seleccionan por separado del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$cicloalquilo y $C_{6\text{ ó }10}$ arilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de

forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, $-(CH_2)_tC_{3-7}$cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6}alquilo, fenilo, C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoroo y C_{1-6} alcoxi sustituido con hasta 5 fluoroo; o R^{3b} y R^{3c} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de tres a seis miembros, unido a la estructura matriz mediante un nitrógeno y donde el anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi y fenilo.

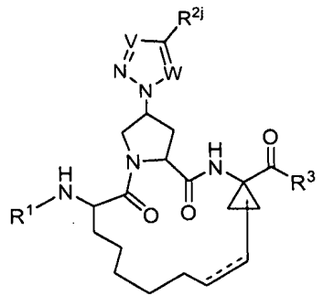
[0278] Cada t es, de forma independiente, 0, 1 ó 2; cada q es, de forma independiente, 0, 1 ó 2; y cualquier enlace representado con una línea punteada y continua representa un enlace seleccionado del grupo conformado por un enlace simple y un enlace doble.

[0279] Algunas configuraciones proporcionan un compuesto de la Fórmula VIII, seleccionado del Compuesto 505 ó 506.

[0280] En algunas configuraciones, R^1 se selecciona del grupo conformado por –C(O)O-t-butilo y fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo y C_{2-6} alquinilo; y R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$, donde R^{3a} es C_{3-7}cicloalquilo opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo y R^{3b} y R^{3c} son seleccionados de forma independiente de –H o C_{1-6} alquilo.

Fórmula IX

[0281] Algunas configuraciones proporcionan un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula IX:



(IX)

o una sal o profármaco de esta farmacológicamente aceptable, donde V y W se seleccionan, cada uno de forma independiente, de $-CR^{2k}-$ o –N–, donde ni V ni W son, ninguno de los dos, $-CR^{2k}-$; R^{2j} y R^{2k} se seleccionan, cada uno de forma independiente, del grupo conformado por H, halo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido; o R^{2j} y R^{2k} forman juntos un anillo de arilo opcionalmente sustituido por 1-3 R^{2g}.

[0282] R^1 se selecciona del grupo conformado por $-C(O)OR^{1e}$, heteroarilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno

seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-C(O)OR^{1c}$ y heteroarilo; en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O; y R^{1e} se selecciona del grupo conformado por t-butilo, cicloalquilo y heterociclilo.

[0283] R^{1a} y R^{1b} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar piperazinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)OR^{1c}$, $-C(O)R^{1d}$, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, donde, en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O; R^{1c} y R^{1d} se seleccionan, cada uno por separado, del grupo conformado por –H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, ariloalquilo y heteroarilo.

[0284] R^{2g} se selecciona del grupo conformado por –H, halo, $-C(O)OR^{1c}$, –C(O)NR'R", –NR'R", –NHC(O)NR'R", C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; R' y R" se seleccionan, cada uno de forma independiente, del grupo conformado por –H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

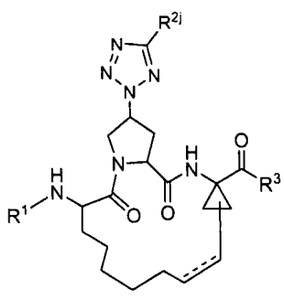
[0285] R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$, $-NHS(O)_2OR^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$; donde R^{3a} se selecciona del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$cicloalquilo, $-(CH_2)_qC_{6\text{ ó }10}$arilo y un heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, –COOH, $-(CH_2)_tC_{3-7}$cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6}alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo y C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo.

[0286] Donde R^{3b} y R^{3c} son, cada uno por separado, un átomo de hidrógeno o se seleccionan por separado del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$cicloalquilo y $C_{6\text{ ó }10}$ arilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, $-(CH_2)_tC_{3-7}$cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6}alquilo, fenilo, C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoroo y C_{1-6} alcoxi sustituido con hasta 5 fluoroo; o R^{3b} y R^{3c} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de tres a seis miembros, unidos a la estructura matriz mediante un nitrógeno y donde el anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del

grupo conformado por halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi y fenilo.

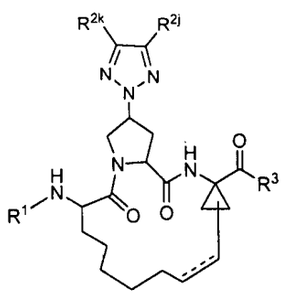
[0287] Cada t es, de forma independiente, 0, 1 ó 2; cada q es de forma independiente, 0, 1 ó 2; y cualquier enlace representado con una línea punteada y continua representa un enlace seleccionado del grupo conformado por un enlace simple y un enlace doble.

[0288] Algunas configuraciones proporcionan un compuesto de la Fórmula IX, seleccionado de las siguientes Fórmulas:



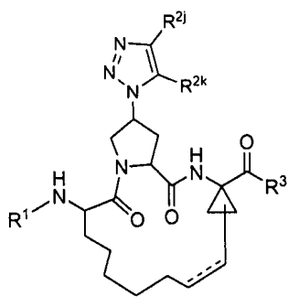
(IXa)

,



(IXb)

o



(IXc)

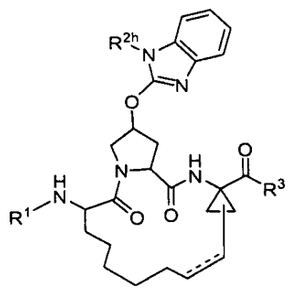
.

[0289] Algunas configuraciones proporcionan un compuesto de la Fórmula IX, seleccionado del grupo conformado por los Compuestos 801-805 y 1501-1506.

[0290] En algunas configuraciones, R^1 se selecciona del grupo conformado por –C(O)O-t-butilo y fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado del grupo conformado por halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo y C_{2-6} alquinilo; y R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$, donde R^{3a} es C_{3-7}cicloalquilo opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo, y R^{3b} y R^{3c} se seleccionan de forma independiente de –H o C_{1-6} alquilo.

Fórmula X

[0291] Algunas configuraciones proporcionan un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula X:



(X)

o una sal o profármaco de esta farmacológicamente aceptable, donde R^1 se selecciona del grupo conformado por $-C(O)OR^{1e}$, heteroarilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido

con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-C(O)OR^{1c}$ y heteroarilo; en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O;.

[0292] R^{1e} se selecciona del grupo conformado por t-butilo, cicloalquilo y heterociclilo; R^{1a} y R^{1b} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar piperazinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, seleccionados de forma independiente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)OR^{1c}$, $-C(O)R^{1d}$, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, donde, en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O; R^{1c} y R^{1d} se seleccionan, cada uno por separado, del grupo conformado por –H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, ariloalquilo y heteroarilo.

[0293] R^{2h} se selecciona del grupo conformado por n-propilo, ciclopropilo, n-butilo, t-butilo, 1-*sec*-butilo y fenilo.

[0294] R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$, $-NHS(O)_2OR^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$; donde R^{3a} se selecciona del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$cicloalquilo, $-(CH_2)_qC_{6\text{ ó }10}$arilo y un heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, –COOH, $-(CH_2)_tC_{3-7}$cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6}alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo y C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo.

[0295] Donde R^{3b} y R^{3c} son, cada uno por separado, un átomo de hidrógeno o se seleccionan por separado del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$cicloalquilo y $C_{6\text{ ó }10}$ arilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, $-(CH_2)_tC_{3-7}$cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6}alquilo, fenilo, C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoroo y C_{1-6} alcoxi sustituido con hasta 5 fluoroo; o R^{3b} y R^{3c} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de tres a seis miembros, unido a la estructura matriz mediante un nitrógeno y el anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi y fenilo.

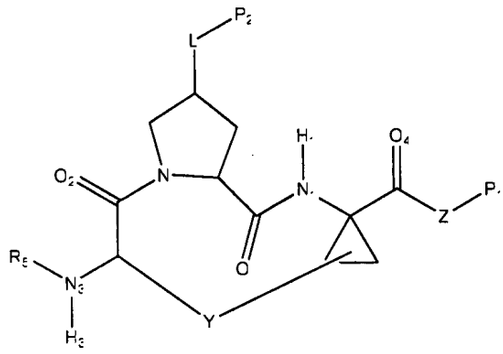
[0296] Cada t es, de forma independiente, 0, 1 ó 2; cada q es, de forma independiente, 0, 1 ó 2; y cualquier enlace representado con una línea punteada y continua representa un enlace seleccionado del grupo conformado por un enlace simple y un enlace doble.

[0297] Algunas configuraciones proporcionan un compuesto de la Fórmula X, seleccionado del grupo conformado por los Compuestos 200 y 205-208.

[0298] En algunas configuraciones, R^1 se selecciona del grupo conformado por –C(O)O-t-butilo y fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo y C_{2-6} alquinilo; y R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$, donde R^{3a} es C_{3-7}cicloalquilo opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo y R^{3b} y R^{3c} se seleccionan de forma independiente de –H o C_{1-6} alquilo.

Fórmula XI

[0299] Las siguientes configuraciones proporcionan compuestos que tienen la Fórmula XI:



(XI)

o una sal o profármaco o éster de esta farmacológicamente aceptable, donde:

(a) Z es un grupo que se configura para unirse por puente de hidrógeno a un grupo imidazol de His57 de la proteasa de NS3 y para unirse por puente de hidrógeno al hidrógeno y nitrógeno del grupo amídico del esqueleto del aminoácido NS3 en la posición 137;

(b) P_1' es un grupo que se configura para formar una interacción no polar con al menos una porción del bolsillo S1' de la proteasa NS3 que se selecciona del grupo formado por Lys136, Gly137, Ser139, His57, Gly58, Gln41, Ser42, y Phe43;

(g) L es un grupo unidor que consiste en entre 1 y 5 átomos que se seleccionan del grupo formado por carbono, oxígeno, nitrógeno, hidrógeno, y azufre;

(h) P_2 se selecciona del grupo formado por arilo sin sustituir, arilo sustituido, heteroarilo sin sustituir, heteroarilo sustituido, heterociclo sin sustituir y heterociclo sustituido; estando P2 configurado para formar una interacción no polar con al menos una porción del bolsillo S2 de la proteasa NS3 que se selecciona del grupo formado por Tyr56, Gly58, Ala59, Gly60, Gln41, His57, Val78, Asp79, Gln80 y Asp81; y estando P_2 configurado de manera tal que ningún átomo de P2 haga una interacción no polar con un átomo de la cadena lateral épsilon, zeta o eta del aminoácido en la posición 155.

(i) R^5 se selecciona del grupo conformado por H, $C(O)NR^6R^7$ y $C(O)OR^8$;

(j) R^6 y R^7 son, cada uno de forma independiente, H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10}

alquilocicloalquilo o fenilo, donde dicho fenilo se sustituye opcionalmente por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo; o R^6 y R^7 se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo;

(k) R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, que se sustituyen opcionalmente todos ellos de una a tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alcoxi o fenilo; o R^8 es $C_{6\ ó\ 10}$ arilo, que se sustituye opcionalmente por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo; o R^8 es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 grupos fluoroados; o R^8 es un anillo de tetrahidrofurano unido a través de la posición C_3 o C_4 del anillo de tetrahidrofurano; o R^8 es un anillo de tetrapiranilo unido a través de la posición C_4 del anillo de tetrapiranilo;

(l) Y es un cadena de C_{5-7} saturado o no saturado, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos que se seleccionan de O, S, o NR^9R^{10}; y

(m) R^9 y R^{10} son, cada uno de forma independiente, H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} cicloalquilo-alquilo o fenilo sustituido o sin sustituir; o R^9 y R^{10} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo.

[0300] Las presentes configuraciones también proporcionan compuestos que tienen la Fórmula (XI) o una sal, profármaco o éster de esta farmacológicamente aceptable, donde:

(a) Z es un grupo que se configura para unirse por puente de hidrógeno a un grupo imidazol de His57 de la proteasa de NS3 y para unirse por puente de hidrógeno al hidrógeno y nitrógeno del grupo amídico del esqueleto del aminoácido NS3 en la posición 137;

(b) P_1' es un grupo que se configura para formar una interacción no polar con al menos una porción del bolsillo S1' de la proteasa NS3 que se selecciona del grupo formado por Lys136, Gly137, Ser139, His57, Gly58, Gln41, Ser42, y Phe43;

(g) L es un grupo unidor que consiste en entre 1 y 5 átomos que se seleccionan del grupo conformado por carbono, oxígeno, nitrógeno, hidrógeno y;

(h) P_2 se selecciona del grupo conformado por arilo sin sustituir, arilo sustituido, heteroarilo sin sustituir, heteroarilo sustituido, heterociclo sin sustituir y heterociclo sustituido; estando P_2 configurado para formar una interacción no polar con al menos una porción del bolsillo S2 de la proteasa NS3 que se selecciona del grupo formado por Tyr56, Gly58, Ala59, Gly60, Gln41, His57, Val78, Asp79, Gln80 y Asp81, y estando P_2 configurado de manera tal que ningún átomo de P2 haga una interacción no polar o polar con un átomo de la cadena lateral épsilon, zeta o eta del aminoácido en la posición 155;

(i) R^5 se selecciona del grupo conformado por H, $C(O)NR^6R^7$ y $C(O)OR^8$;

(j) R^6 y R^7 son, cada uno de forma independiente, H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo o fenilo, donde dicho fenilo se sustituye opcionalmente por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo; o R^6 y R^7 se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo;

(k) R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, que se sustituyen opcionalmente todos ellos de una a tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alcoxi o fenilo; o R^8 es $C_{6\ ó\ 10}$ arilo opcionalmente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo; o R^8 es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo; o R^8 es un anillo de tetrahidrofurano unido a través de la posición C_3 o C_4 del anillo de tetrahidrofurano; o R^8 es un anillo de tetrapiranilo unido a través de la posición C_4 del anillo de tetrapiranilo;

(l) Y es una cadena de C_{5-7} saturado o no saturado que contiene opcionalmente de uno a dos heteroátomos seleccionados de O, S, o NR^9R^{10}; y

(m) R^9 y R^{10} son, cada uno de forma independiente, H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} cicloalquilo-alquilo o fenilo sustituido o sin sustituir; o R^9 y R^{10} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo.

[0301] La presente también proporciona compuestos que tienen una concentración inhibitoria de 50% (IC_{50}) de la proteasa NS3 de tipo salvaje de 20nM o menos. Asimismo proporciona compuestos que tienen una IC_{50} de una proteasa NS3 mutada en la posición 155 de 200 nM o menos. Igualmente proporciona compuestos que tienen tanto una concentración inhibitoria de 50% (IC_{50}) de la proteasa NS3 de tipo salvaje de 20 nM o menos y una IC_{50} de una proteasa NS3 mutada en la posición 155 de 200 nM o menos.

[0302] La presente también proporciona compuestos que contienen porciones configuradas para interactuar con regiones específicas, residuos específicos de aminoácidos o átomos específicos de la proteasa NS3. Algunos compuestos contemplados en el presente documento contienen una o más porciones configuradas para formar un puente de hidrógeno para unirse a la proteasa NS3 en una región, residuo de aminoácido o átomo específicos. Algunos compuestos contemplados en el presente documento contienen una o más porciones configuradas para formar un puente de hidrógeno o una interacción no polar con la proteasa NS3 en una región, residuo de aminoácido o átomo específicos. Por ejemplo, el compuesto que tiene la Fórmula general XI puede contener una o más porciones que forman un puente de hidrógeno con un átomo del esqueleto peptídico o porción de la cadena lateral ubicada en el bolsillo de unión del sustrato de la proteasa NS3. En otro ejemplo, el compuesto que tiene la Fórmula general XI puede contener una o más porciones que forman interacciones no polares con el esqueleto peptídico o átomo o átomos de

la cadena lateral ubicados en el bolsillo de unión del sustrato de la proteasa NS3.

[0303] Según se indicó para el compuesto que tiene la Fórmula general XI, Z puede configurarse para formar un puente de hidrógeno con un átomo del esqueleto peptídico o porción de la cadena lateral ubicada en el bolsillo de unión del sustrato de la proteasa NS3, incluyendo, más no limitándose al grupo imidazol de His57 de la proteasa NS3 y los átomos de hidrógeno y nitrógeno del aminoácido en la posición 137 de la proteasa NS3. En algunos casos, Z puede configurarse para formar un puente de hidrógeno, tanto con el grupo imidazol de His57 de la proteasa NS3 como con los átomos de hidrógeno y nitrógeno del aminoácido en la posición 137 de la proteasa NS3.

[0304] El grupo P1' del compuesto que tiene la Fórmula general XI puede configurarse para formar un interacción no polar con el esqueleto peptídico o átomo o átomos de la cadena lateral ubicados en el bolsillo de unión del sustrato de la proteasa NS3, incluyendo, más no limitándose a los residuos de aminoácido que forman el bolsillo S1' de la proteasa NS3. Por ejemplo, el grupo P1' puede formar una interacción no polar con al menos un aminoácido que se selecciona del grupo formado por Lys136, Gly137, Ser139, His57, Gly58, Gln41, Ser42, y Phe43.

[0305] El grupo P_2 del compuesto que tiene la Fórmula general XI puede configurarse para formar una interacción no polar con el esqueleto peptídico o átomo o átomos de la cadena lateral ubicados en el bolsillo de unión del sustrato de la proteasa NS3, incluyendo, más no limitándose a los residuos de aminoácido que forman el bolsillo S2 de la proteasa NS3. Por ejemplo, el grupo P_2 puede formar una interacción no polar con al menos un aminoácido que se selecciona del grupo formado por Tyr56, Gly58, Ala59, Gly60, Gln41, His57, Val78, Asp79, Gln80 y Asp81. El grupo P_2 también puede configurarse para formar una interacción polar con el esqueleto peptídico o átomo o átomos de la cadena lateral ubicados en el bolsillo de unión del sustrato de la proteasa NS3, incluyendo, más no limitándose a los residuos de aminoácido que forman el bolsillo S2 de la proteasa NS3. Por ejemplo, el grupo P_2 puede formar una interacción polar con al menos un aminoácido que se selecciona del grupo formado por Tyr56, Gly58, Ala59, Gly60, Gln41, His57, Val78, Asp79, Gln80 y Asp81. El grupo P_2 también puede configurarse para formar un puente de hidrógeno con el esqueleto peptídico o átomo o átomos de la cadena lateral ubicados en el bolsillo de unión del sustrato de la proteasa NS3, incluyendo, más no limitándose a los residuos de aminoácido que forman el bolsillo S2 de la proteasa NS3. Por ejemplo, el grupo P_2 puede formar un puente de hidrógeno con al menos un aminoácido que se selecciona del grupo formado por Tyr56, Gly58, Ala59, Gly60, Gln41, His57, Val78, Asp79, Gln80 y Asp81. En algunos casos, P_2 puede formar dos o más de entre una interacción no polar, una interacción polar y un puente de hidrógeno con el esqueleto peptídico o las porciones o átomos de la cadena lateral ubicados en el bolsillo de unión del sustrato de la proteasa NS3, donde dichos aminoácidos se seleccionan del grupo formado por Tyr56, Gly58, Ala59, Gly60, Gln41, His57, Val78, Asp79, Gln80 y Asp81. Dicho puente de hidrógeno, interacción polar e interacción no polar puede ocurrir con el mismo residuo de aminoácido o con diferentes residuos de aminoácido en el bolsillo S2 de la proteasa NS3. En algunas configuraciones, P_2 puede seleccionarse del grupo conformado por arilo sin sustituir, arilo sustituido, heteroarilo sin sustituir, heteroarilo sustituido, heterociclo sin sustituir y heterociclo sustituido.

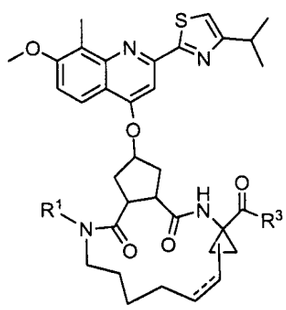
[0306] El grupo P_2 del compuesto que tiene la Fórmula general XI puede configurarse de manera tal que ningún átomo de P_2 haga una interacción no polar o una interacción polar con un átomo de la cadena lateral épsilon, zeta o eta del aminoácido en la posición 155. Por ejemplo, el grupo P_2 puede configurarse de manera tal que ningún átomo de P_2 haga una interacción no polar o una interacción polar con un átomo de la cadena lateral épsilon, zeta o eta del Arg155. En otro ejemplo, el grupo P_2 puede configurarse de manera tal que ningún átomo de P_2 haga una interacción no polar o una interacción polar con un átomo de la cadena lateral épsilon, zeta o eta de un aminoácido no arginino en 155. Los ejemplos de aminoácidos no argininos en 155 incluyen el Lys155 y el Gln155.

[0307] Según se indicó para el compuesto que tiene la Fórmula general XI, L puede ser un unidor que enlaza a P_2 con el esqueleto heterocíclico del compuesto de la Fórmula XI. El unidor L puede contener cualquiera de entre una variedad de átomos y porciones adecuados para posicionar a P_2 en el bolsillo de unión del sustrato de la proteasa NS3. En una configuración, L puede contener de 1 a 5 átomos que se seleccionan del grupo conformado por carbono, oxígeno, nitrógeno, hidrógeno y azufre. En otra configuración, L puede contener de 2 a 5 átomos que se seleccionan del grupo conformado por carbono, oxígeno, nitrógeno, hidrógeno y azufre. Por ejemplo, L puede contener un grupo que tiene la Fórmula -W-C(=V)-, donde V y W se seleccionan individualmente de O, S o NH. Ejemplos de grupos específicos para L incluyen, más no se limitan a, éster, amida, carbamato, tioéster y tioamida.

[0308] El compuesto de la Fórmula XI también puede contener un grupo $\mathbf{R^5}$, donde el grupo $\mathbf{R^5}$ puede contener una porción de carboxilo. Ejemplos de porciones de carboxilo de $\mathbf{R^5}$ incluyen $C(O)N\mathbf{R^6R^7}$ y $C(O)O\mathbf{R^8}$, donde $\mathbf{R^6}$ y $\mathbf{R^7}$ son, cada uno de forma independiente, H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo o fenilo, donde dicho fenilo se sustituye opcionalmente por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo; o $\mathbf{R^6}$ y $\mathbf{R^7}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo; y donde R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, que se sustituyen opcionalmente todos ellos de una a tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o $\mathbf{R^8}$ es $C_{6\text{ ó }10}$ arilo, que se sustituye opcionalmente por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo; o $\mathbf{R^8}$ es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 grupos fluoroados; o $\mathbf{R^8}$ es un anillo de tetrahidrofurano unido a través de la posición C_3 o C_4 del anillo de tetrahidrofurano; o $\mathbf{R^8}$ es un anillo de tetrapiranilo unido a través de la posición C_4 del anillo de tetrapiranilo.

Fórmula XII

[0309] Las presentes configuraciones proporcionan compuestos que tienen la Fórmula XII:



(XII)

o una sal o profármaco de esta farmacológicamente aceptable, donde R^1 se selecciona del grupo conformado por $-C(O)OR^{1e}$, heteroarilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-C(O)OR^{1c}$ y heteroarilo; en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O.

[0310] R^{1e} se selecciona del grupo conformado por t-butilo, cicloalquilo y heterociclilo; R^{1a} y R^{1b} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar piperazinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)OR^{1c}$, $-C(O)R^{1d}$, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, donde, en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O; y R^{1c} y R^{1d} se seleccionan, cada uno por separado, del grupo conformado por of –H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, ariloalquilo y heteroarilo.

[0311] R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$, $-NHS(O)_2OR^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$; donde R^{3a} se selecciona del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$cicloalquilo, $-(CH_2)_qC_{6\text{ ó }10}$arilo y un heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, –COOH, $-(CH_2)_tC_{3-7}$cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6}alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo y C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo.

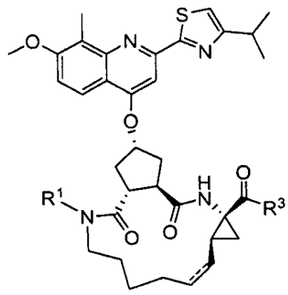
[0312] R^{3b} y R^{3c} son, cada uno por separado, un átomo de hidrógeno o se seleccionan por separado del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$cicloalquilo y $C_{6\text{ ó }10}$ arilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, $-(CH_2)_tC_{3-7}$cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6}alquilo, fenilo, C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoroo y C_{1-6} alcoxi sustituido con hasta 5 fluoroo; o R^{3b} y R^{3c} junto con N forman un anillo heterocíclico de tres a seis

miembros, unido a la estructura matriz mediante un nitrógeno y el anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi y fenilo.

[0313] Cada t es, de forma independiente, 0, 1 ó 2; cada q es, de forma independiente, 0, 1 ó 2; y cualquier enlace representado con una línea punteada y continua representa un enlace seleccionado del grupo conformado por un enlace simple y un enlace doble.

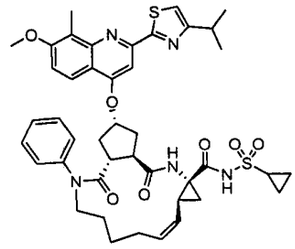
[0314] En algunas configuraciones, R^1 puede seleccionarse de –C(O)O-t-butilo o arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-C(O)OR^{1c}$ y heteroarilo; en algunas configuraciones, dicho heteroarilo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O.

[0315] En algunas configuraciones, los compuestos de la Fórmula I tienen la estructura de la Fórmula XIIa:



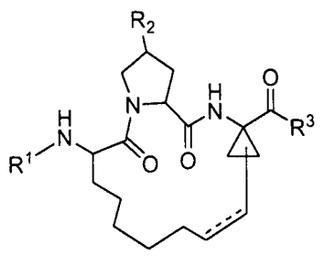
(XIIa).

[0316] En una configuración, el compuesto de la Fórmula XII es:

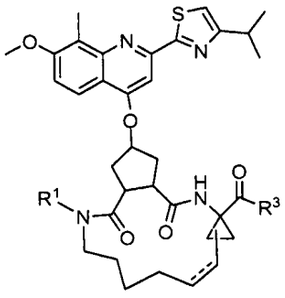


(1601).

[0317] Algunas configuraciones proporcionan un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula I o XII:



(I),

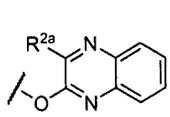
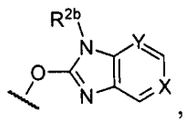
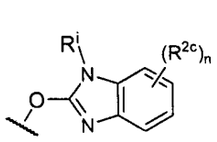
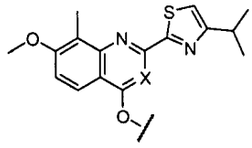
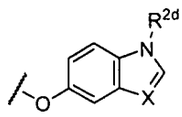
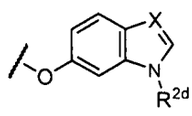
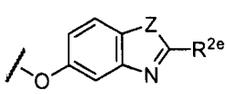
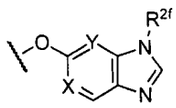
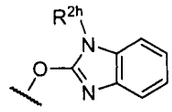
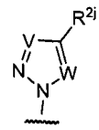


(XII)

o una sal o profármaco de esta farmacológicamente aceptable, donde: $\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo conformado por –C(O)O$\mathbf{R^{1e}}$, heteroarilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, –C(O)N$\mathbf{R^{1a}R^{1b}}$, –NHC(O)N$\mathbf{R^{1a}R^{1b}}$, –C(O)O$\mathbf{R^{1c}}$ y heteroarilo que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N u O.

[0318] $\mathbf{R^{1e}}$ se selecciona del grupo conformado por t-butilo, cicloalquilo y heterociclilo que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N, O y S. $\mathbf{R^{1a}}$ y $\mathbf{R^{1b}}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar piperazinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, –C(O)O$\mathbf{R^{1c}}$, –C(O)$\mathbf{R^{1d}}$, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N y O. $\mathbf{R^{1c}}$ y $\mathbf{R^{1d}}$ se seleccionan, cada uno por separado, del grupo conformado por –H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo lineal y ramificado, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, ariloalquilo y heteroarilo que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N, O y S.

[0319] $\mathbf{R^2}$ se selecciona del grupo conformado por


,

,

,

,

,

,

,

,

y

; donde **X** y **Y** se seleccionan, cada uno de forma independiente, de –CH– o –N–, donde ni **X** ni **Y** son, ninguno de los dos, –CH–; **Z** es O o S; **V** y **W** se seleccionan de forma independiente de –C$\mathbf{R^{2k}}$– o –N–, donde ni **V** ni **W** son, ninguno de los dos, –C$\mathbf{R^{2k}}$–; **n** es 1, 2 ó 3.

[0320] $\mathbf{R^{2j}}$ y $\mathbf{R^{2k}}$ se seleccionan, cada uno de forma independiente, del grupo

conformado por H, halo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de S, N u O; o $\mathbf{R^{2j}}$ y $\mathbf{R^{2k}}$ juntos forman un anillo de arilo opcionalmente sustituido por entre 1 y 3 $\mathbf{R^{2g}}$.

[0321] $\mathbf{R^{2a}}$, cada $\mathbf{R^{2c}}$, $\mathbf{R^{2e}}$ y $\mathbf{R^{2g}}$ se seleccionan, cada uno de forma independiente, del grupo conformado por halo, $-C(O)O\mathbf{R^{1c}}$, $-C(O)N\mathbf{R'R''}$, $-N\mathbf{R'R''}$, $-NHC(O)N\mathbf{R'R''}$, $-NHC(O)O\mathbf{R^{1c}}$, $-NHS(O)_2\mathbf{R^{1c}}$, C_{1-6} alquilo lineal y ramificado opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de S, N u O.

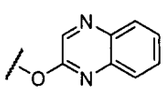
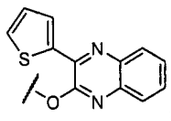
[0322] $\mathbf{R^{2b}}$, $\mathbf{R^{2d}}$ y $\mathbf{R^{2f}}$ se seleccionan, cada uno de forma independiente, del grupo conformado por C_{1-6} alquilo lineal y ramificado opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, ariloalquilo, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de S, N u O.

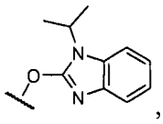
[0323] $\mathbf{R^{2h}}$ se selecciona del grupo conformado por propilo, butilo y fenilo; $\mathbf{R^{i}}$ es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo; **R'** y **R"** se seleccionan, cada uno de forma independiente, del grupo conformado por –H, C_{1-6} alquilo lineal y ramificado opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de S, N u O.

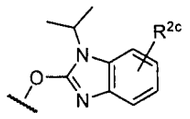
[0324] $\mathbf{R^{3}}$ es –OH, $-NHS(O)_2\mathbf{R^{3a}}$, $-NHS(O)_2O\mathbf{R^{3a}}$ o $-NHS(O)_2N\mathbf{R^{3b}R^{3c}}$; donde $\mathbf{R^{3a}}$ se selecciona del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$cicloalquilo, $-(CH_2)_qC_{6\text{ ó }10}$arilo y un heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, –COOH, $-(CH_2)_tC_{3-7}$cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6}alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo y C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoroo. $\mathbf{R^{3b}}$ y $\mathbf{R^{3c}}$ son, cada uno por separado, un átomo de hidrógeno o se seleccionan por separado del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$cicloalquilo y $C_{6\text{ ó }10}$ arilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, $-(CH_2)_tC_{3-7}$cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6}alquilo, fenilo, C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoroo y C_{1-6} alcoxi sustituido con hasta 5 fluoroo; o $\mathbf{R^{3b}}$ y $\mathbf{R^{3c}}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de tres a seis miembros, que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de S, N u O, y el anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo conformado por

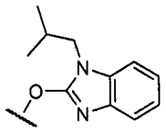
halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi y fenilo. Cada **t** es, de forma independiente, 0, 1 ó 2; y cada **q** es, de forma independiente, 0, 1 ó 2.

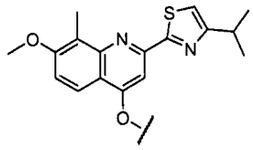
[0325] Cualquier enlace representado con una línea punteada y continua representa un enlace seleccionado del grupo conformado por un enlace simple y un enlace doble.

[0326] Si $\mathbf{R^2}$ es  o  , entonces $\mathbf{R^1}$ no es fenilo.

[0327] Si $\mathbf{R^2}$ es  , entonces $\mathbf{R^1}$ no es –C(O)O-t-butilo, fenilo o fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo conformado por fluoroo, cloro y $-CF_3$.

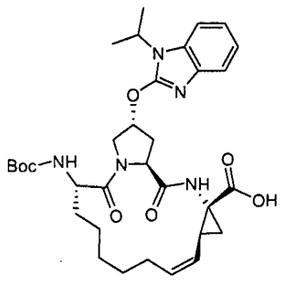
[0328] Si $\mathbf{R^2}$ es  y $\mathbf{R^{2c}}$ es –F o metilo, entonces $\mathbf{R^1}$ no es –C(O)O-t-butilo o fenilo.

[0329] Si $\mathbf{R^2}$ es  , entonces $\mathbf{R^1}$ no es –C(O)O-t-butilo o fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo conformado por fluoroo y $-CF_3$.

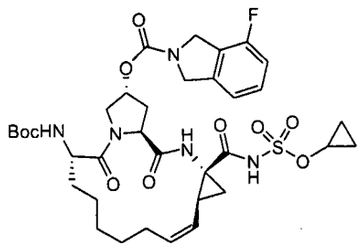
[0330] Si $\mathbf{R^2}$ es  , entonces $\mathbf{R^1}$ no es –C(O)O-t-butilo, benzoxazilo, t-butilotiazilo, fenilo o fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo conformado por fluoroo, cloro, metilo, $-CF_3$ y $-OCF_3$.

Sales y otros compuestos

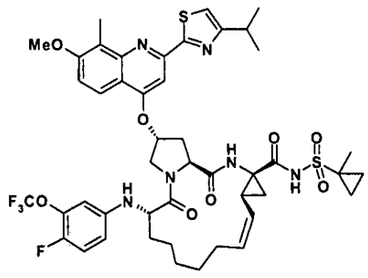
[0331] Algunas configuraciones proporcionan un compuesto que se selecciona del grupo conformado por:



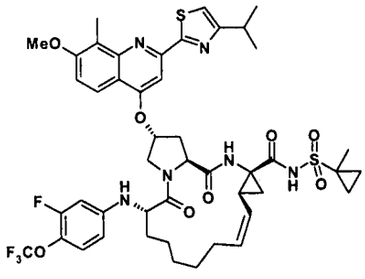
(208),



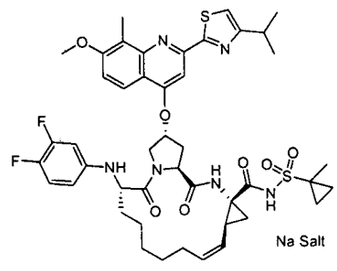
(401),



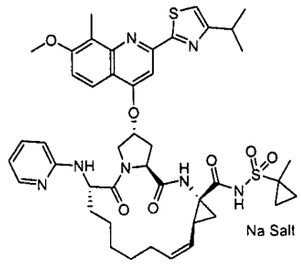
(601),



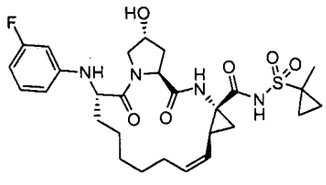
(602),



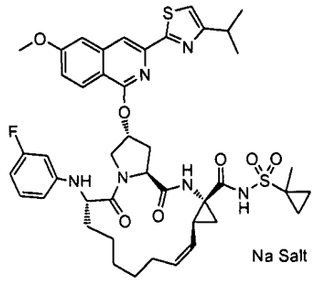
(1001),



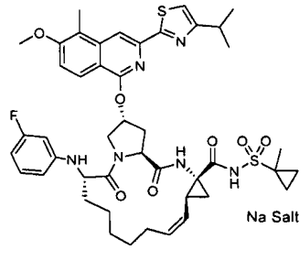
(1002),



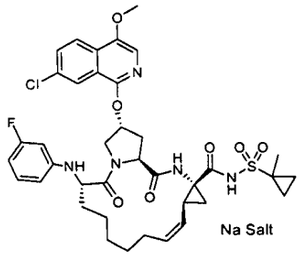
(1003),



(1004),



(1005S) y



(1101S).

[0332] Para cualquiera de las Fórmulas anteriores, en algunas configuraciones, C_{1-6} alquilo puede incluir C_{1-6} alquilo lineal y ramificado y C_{1-6} alcoxi puede incluir C_{1-6} alcoxi lineal y ramificado.

Composiciones

[0333] Las presentes configuraciones también proporcionan composiciones, incluyendo composiciones farmacológicas que abarcan compuestos de las Fórmulas generales I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI y XII o cualesquiera compuestos descritos en el presente documento.

[0334] Una composición farmacológica de referencia comprende un compuesto de referencia y un excipiente farmacológicamente aceptable. En el oficio se conoce una amplia variedad de excipientes farmacológicamente aceptables, por lo que no es necesario presentarlos en detalle en el presente documento. Se han descrito ampliamente los excipientes farmacológicamente aceptables en una variedad de publicaciones, incluyendo, por ejemplo, A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20ma. edición, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H.C. Ansel et al., eds., 7ma. ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; y Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbe et al., eds., 3ra. ed. Amer. Pharmaceutical Assoc.

[0335] Los excipientes farmacológicamente aceptables, tales como vehículos, adyuvantes, portadores o diluyentes, están disponibles al público. Asimismo, las sustancias auxiliares farmacológicamente aceptables, tales como agentes reguladores y amortiguadores de pH, agentes reguladores de tonicidad, estabilizadores, agentes humectantes y sustancias similares, están disponibles al público.

[0336] Las presentes configuraciones proporcionan un método para la inhibición de la actividad de la proteasa NS3/NS4 que comprende poner en contacto una proteasa NS3/NS4 con un compuesto descrito en el presente documento.

[0337] Las presentes configuraciones proporcionan un método para el tratamiento de la hepatitis mediante la modulación de la proteasa NS3/NS4, que comprende poner en contacto una proteasa NS3/NS4 con un compuesto descrito en el presente documento.

[0338] Ejemplos de compuestos de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI y XII incluyen los Números de Compuesto 101-129, 200-299, 301-312, 401, 501-506, 601-602, 701-702, 801-805, 901, 1001-1003, 1102-1103, 1201-1224, 1251-1253, 1401-1436 y 1701-1780 descritos en el presente documento. Adicionalmente se describen los Compuestos 401, 1004, 1005, 1005S, 1101, 1101S.

[0339] Las configuraciones preferidas prevén un método para tratar a una persona con una infección por virus de hepatitis C, el cual comprende administrar a dicha persona una cantidad eficaz de una composición que incluye un compuesto preferido.

[0340] Las configuraciones preferidas prevén un método para tratar a una persona con fibrosis hepática, el cual comprende administrar a dicha persona una cantidad eficaz de una composición que incluye un compuesto preferido.

[0341] Las configuraciones preferidas prevén un método para aumentar la función hepática en una persona con una infección por virus de hepatitis C, el cual comprende administrar a dicha persona una cantidad eficaz de una composición que incluye un compuesto preferido.

[0342] En muchas configuraciones, uno de estos compuestos inhibe la actividad enzimática de la proteasa NS3 de un virus de hepatitis C (VHC). El hecho de que uno de estos compuestos inhiba la proteasa NS3 del VHC se puede determinar con facilidad usando cualquier método conocido. Los métodos típicos implican determinar si NS3 divide una poliproteína del VHC u otro polipéptido que comprenda un sitio de reconocimiento de NS3 en presencia del agente. En muchas configuraciones, uno de estos compuestos inhibe la actividad enzimática de NS3 en al menos alrededor de 10%, al menos alrededor de 15%, al menos alrededor de 20%, al menos alrededor de 25%, al menos alrededor de 30%, al menos alrededor de 40%, al menos alrededor de 50%, al menos alrededor de 60%, al menos alrededor de 70%, al menos alrededor de 80%, o al menos alrededor de 90%, o más, en comparación con la actividad enzimática de NS3 en ausencia del compuesto.

[0343] En muchas configuraciones, uno de estos compuestos inhibe la actividad enzimática de una proteasa NS3 del VHC con un IC_{50} menor de alrededor de 50 μM, por ejemplo, uno de estos compuestos inhibe una proteasa NS3 del VHC con un IC_{50} menor de alrededor de 40 μM, menor de alrededor de 25 μM, menor de alrededor de 10 μM, menor de alrededor de 1 μM, menor de alrededor de 100 nM, menor de alrededor de 80 nM, menor de alrededor de 60 nM, menor de alrededor de 50 nM, menor de alrededor de 25 nM, menor de alrededor de 10 nM, menor de alrededor de 5 nM, menor de alrededor de 1 nM, o menor de alrededor de 0,5 nM, o menos.

[0344] En muchas configuraciones, uno de estos compuestos inhibe la actividad enzimática de una helicasa NS3 del virus de hepatitis C (VHC). El que uno de estos compuestos inhiba la helicasa NS3 del VHC se puede determinar con facilidad usando cualquier método conocido. En muchas configuraciones, uno de estos compuestos inhibe la actividad enzimática de NS3 en al menos alrededor de 10%, al menos alrededor de 15%, al menos alrededor de 20%, al menos alrededor de 25%, al menos alrededor de 30%, al menos alrededor de 40%, al menos

alrededor de 50%, al menos alrededor de 60%, al menos alrededor de 70%, al menos alrededor de 80%, o al menos alrededor de 90%, o más, en comparación con la actividad enzimática de NS3 en ausencia del compuesto.

[0345] En muchas configuraciones, uno de estos compuestos inhibe la replicación viral del VHC. Por ejemplo, uno de estos compuestos inhibe la replicación viral del VHC en al menos alrededor de 10%, al menos alrededor de 15%, al menos alrededor de 20%, al menos alrededor de 25%, al menos alrededor de 30%, al menos alrededor de 40%, al menos alrededor de 50%, al menos alrededor de 60%, al menos alrededor de 70%, al menos alrededor de 80%, o al menos alrededor de 90%, o más, en comparación con la replicación viral del VHC en ausencia del compuesto. El que uno de estos compuestos inhiba la replicación viral del VHC se puede determinar usando métodos conocidos en el arte, incluyendo un ensayo de replicación viral in vitro.

Tratamiento de una infección viral hepática

[0346] Los métodos y composiciones aquí descritos en general son útiles en el tratamiento de una infección por VHC.

[0347] El que uno de dichos métodos sea eficaz para tratar un infección por VHC se puede determinar por medio de una reducción de la carga viral, una reducción del tiempo hasta la seroconversión (el virus no se detecta en el suero del paciente), un incremento de la tasa de respuesta viral sostenida a la terapia, una reducción de la morbilidad o mortalidad en resultados clínicos u otro indicador de respuesta de la enfermedad.

[0348] En general, una cantidad eficaz de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que es eficaz para reducir la carga viral o alcanzar una respuesta viral sostenida a la terapia.

[0349] El que uno de estos métodos sea eficaz para tratar una infección por VHC se puede determinar midiendo la carga viral o midiendo un parámetro asociado con la infección por VHC, incluyendo, sin limitación, fibrosis hepática, elevaciones de los niveles de transaminasa en suero y actividad necroinflamatoria en el hígado. Los indicadores de fibrosis hepática se analizan en detalle a continuación.

[0350] El método implica administrar una cantidad eficaz de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan, opcionalmente en combinación con una cantidad eficaz de uno o más agentes antivirales adicionales. En algunas configuraciones, una cantidad eficaz de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan, y opcionalmente uno o más agentes

antivirales adicionales, es una cantidad que es eficaz para reducir los títulos virales hasta niveles no detectables, por ejemplo, hasta alrededor de 1000 y alrededor de 5000, hasta alrededor de 500 y alrededor de 1000, o hasta alrededor de 100. y alrededor de 500 copias del genoma/ml de suero. En algunas configuraciones, una cantidad eficaz de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que es eficaz para reducir la carga viral a menos de 100 copias del genoma/ml de suero.

[0351] En algunas configuraciones, una cantidad eficaz de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que es eficaz para alcanzar una reducción 1,5-log, 2-log, 2,5-log, 3-log, 3,5-log, 4-log, 4,5-log, o 5-log del título viral en el suero del paciente.

[0352] En muchas configuraciones, una cantidad eficaz de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que es eficaz para alcanzar una respuesta viral sostenida, por ejemplo, ARN de VHC no detectable o sustancialmente no detectable (por ejemplo, menor de alrededor de 500, menor de alrededor de 400, menor de alrededor de 200, o menor de alrededor de 100 copias del genoma por mililitro de suero) se encuentra en el suero del paciente durante un período de al menos alrededor de un mes, al menos alrededor de dos meses, al menos alrededor de tres meses, al menos alrededor de cuatro meses, al menos alrededor de cinco meses, o al menos alrededor de seis meses después de terminar la terapia.

[0353] Como ya se indicó, el que uno de estos métodos sea eficaz para tratar una infección por VHC se puede determinar midiendo un parámetro asociado con la infección por VHC, por ejemplo, fibrosis hepática. Los métodos para determinar el grado de la fibrosis hepática se analizan en detalle a continuación. En algunas configuraciones, el nivel de un marcador en suero de la fibrosis hepática indica el grado de esta enfermedad.

[0354] Como ejemplo no limitante, los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) en suero se miden usando ensayos convencionales. En general, un nivel de ALT por debajo de alrededor de 45 unidades internacionales se considera normal. En algunas configuraciones, una cantidad eficaz de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad efectiva para reducir los niveles de ALT por debajo de alrededor de 45 IU/ml de suero.

[0355] Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que es eficaz para reducir el nivel en suero de un marcador de fibrosis hepática de al menos alrededor de 10%, al menos alrededor de 20%, al menos alrededor de 25%, al menos alrededor de 30%, al menos alrededor de 35%, al menos alrededor de 40%, al menos alrededor de 45%, al menos alrededor de 50%, al menos alrededor de 55%, al menos alrededor de 60%, al menos alrededor de 65%, al menos alrededor de 70%, al menos alrededor de 75%, o al menos alrededor de 80%, o más, en comparación con el nivel del marcador en una persona no tratada, o con una persona tratada con placebo. Entre los métodos para medir estos marcadores se encuentran métodos inmunológicos, por ejemplo, ensayos de inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISA), ensayos radioinmunes y similares, usando anticuerpos específicos para un marcador en suero determinado.

[0356] En muchas configuraciones, una cantidad eficaz de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan, y un agente antiviral adicional, es una cantidad sinérgica. El agente viral adicional puede ser una combinación de agentes antivirales, por ejemplo, una combinación de interferón-alfa pegilado y ribavirina. Tal como aquí se emplea, una "combinación sinérgica" o una "cantidad sinérgica" de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan y un agente viral adicional es una dosificación combinada que es más eficaz en el tratamiento terapéutico o profiláctico de una infección por VHC que la mejoría creciente del resultado del tratamiento, que se podría predecir o esperar de una combinación simplemente aditiva de (i) el beneficio terapéutico o profiláctico del compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan, cuando se administra a esa misma dosificación como inmunoterapia y (ii) el beneficio terapéutico o profiláctico del agente viral adicional cuando se administra a la misma dosificación como una monoterapia.

[0357] En algunas configuraciones, una cantidad seleccionada de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan, y una cantidad seleccionada de un agente viral adicional son eficaces cuando se utilizan en terapia de combinación para una enfermedad, pero la cantidad seleccionada del compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan, y/o la cantidad seleccionada del agente viral adicional no son eficaces cuando se utilizan en monoterapia para tratar la

enfermedad. Así pues, las configuraciones abarcan (**1**) regímenes en los que una cantidad seleccionada del agente viral adicional aumenta el beneficio terapéutico de una cantidad seleccionada del compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan, cuando se emplea en terapia de combinación para tratar una enfermedad, cuando la cantidad seleccionada del agente viral adicional no ofrece ningún beneficio terapéutico cuando se utiliza en monoterapia para tratar la enfermedad (**2**) regímenes en los que una cantidad seleccionada del compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan, aumenta el beneficio terapéutico de una cantidad seleccionada del agente viral adicional cuando se usa en terapia de combinación para tratar una enfermedad, cuando la cantidad seleccionada del compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan, no ofrece ningún beneficio terapéutico cuando se utiliza en monoterapia para tratar la enfermedad y (**3**) regímenes en los que una cantidad seleccionada del compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan, y una cantidad seleccionada del agente viral adicional ofrece un beneficio terapéutico cuando se usa en terapia de combinación para tratar una enfermedad, cuando cada una de las cantidades seleccionadas del compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan y el agente viral adicional, respectivamente, no ofrecen ningún beneficio terapéutico cuando se utilizan en monoterapia para tratar la enfermedad. Tal como aquí se emplea, una "cantidad sinérgicamente eficaz" de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan, y un agente viral adicional, y sus equivalentes gramaticales, se entenderá como si incluyera cualquier régimen comprendido en cualquiera de (**1**)-(**3**) anteriores.

Fibrosis

[0358] Las configuraciones prevén métodos para tratar fibrosis hepática (incluyendo formas de fibrosis hepática derivadas de, o asociadas con, infección por VHC), que en general contemplen la administración de una cantidad terapéutica de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales. A continuación se analizan las cantidades eficaces de los compuestos de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan, con o sin más agentes antivirales adicionales, así como regímenes de dosificación.

[0359] El que el tratamiento con un compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, sea eficaz para reducir la fibrosis hepática se determina mediante cualquier número de técnicas bien establecidas para medir la fibrosis hepática y la función hepática. La reducción de la fibrosis hepática se determina analizando una muestra para biopsia del hígado. Un análisis de una biopsia del hígado incluye evaluaciones de dos componentes principales: necroinflamación evaluada según el "grado" medido de la severidad y la actividad actual de la enfermedad y las lesiones de fibrosis y el parénquima o la remodelación vascular evaluada por "etapa" como reflejo de la progresión de la enfermedad a largo plazo. Véase, por ejemplo, Brunt (2000) Hepatol. 31:241-246; y METAVIR (1994) Hepatology 20:15-20. Con base en el análisis de la biopsia del hígado, se asigna una puntuación. Existe una serie de sistemas de clasificación normalizados que proporcionan una evaluación cualitativa del grado y la severidad de la fibrosis. Entre estos se encuentran los sistemas de clasificación METAVIR, Knodell, Scheuer, Ludwig, e Ishak.

[0360] El sistema de clasificación METAVIR está basado en un análisis de las diferentes características de una biopsia del hígado, incluyendo fibrosis (fibrosis portal, fibrosis centrilobular y cirrosis); necrosis (necrosis erosiva y lobular, retracción acidofílica y degeneración balonizante); inflamación (inflamación del tracto portal, agregados linfoideos portales y distribución de la inflamación portal); cambios del conducto biliar y el índice Knodell (puntuaciones de necrosis periportal, necrosis lobular, inflamación portal, fibrosis y actividad de la enfermedad en general). Las definiciones de cada etapa en el sistema METAVIR son las siguientes: 0, sin cicatrices; 1, agrandamiento radial del conducto portal pero sin formación de tabiques; 2, agrandamiento del conducto portal con escasa formación de tabiques; 3, numerosos tabiques sin cirrosis; y 4, cirrosis.

[0361] El sistema de clasificación de Knodell, también conocido como Índice de Actividad Histológica, clasifica los especímenes de acuerdo con puntuaciones en cuatro categorías de rasgos histológicos: I. necrosis periportal y/o en puente; II. Degeneración intralobular y necrosis focal; III. Inflamación portal; y IV. fibrosis. En este sistema, las puntuaciones son las siguientes: 0, sin fibrosis; 1, fibrosis leve (expansión portal fibrosa); 2, fibrosis moderada; 3, fibrosis severa (fibrosis en puente); y 4, cirrosis. Mientras mayor sea la puntuación, más severo será el daño del tejido hepático. Knodell (1981) Hepatol. 1:431.

[0362] En el sistema Scheuer, las puntuaciones son las siguientes: 0, sin fibrosis; 1, conductos portales fibróticos agrandados; 2, tabiques periportales o portales-portales, pero con arquitectura intacta; 3, fibrosis con distorsión de la arquitectura, pero sin evidencia de cirrosis; 4, cirrosis probable o definitiva. Scheuer (1991) J. Hepatol. 13:372.

[0363] El sistema de clasificación de Ishak está descrito en Ishak (1995) J. Hepatol. 22:696-699. Etapa 0, sin fibrosis; Etapa 1, expansión fibrosa de algunas áreas portales, con o sin tabiques fibrosos; etapa 2, expansión fibrosa de la mayoría de las áreas portales, con o sin tabiques fibrosos cortos; etapa 3, expansión fibrosa de la mayoría de las áreas con ocasionales puentes porto portales (P-P); etapa 4, expansión fibrosa de las áreas portales con marcados puentes (P-P), así como portocentrales (P-C); etapa 5, marcada presencia de puentes (P-P y/o P-C), con nódulos ocasionales (cirrosis incompleta); etapa 6, cirrosis, probable o definitiva.

[0364] El beneficio de una terapia antifibrótica también se puede medir y evaluar usando el sistema Child-Pugh, el cual comprende un sistema de puntos de múltiples componentes, basado en anomalías en el nivel de bilirrubina en suero, el nivel de albúmina en suero, el tiempo de protrombina, la presencia y severidad de ascitis y la presencia y severidad de encefalopatía. Con base en la presencia y severidad de la anomalía de estos parámetros, es posible colocar a los pacientes en una de las categorías de severidad creciente de la enfermedad clínica: A, B o C.

[0365] En algunas configuraciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que produzca un cambio de una unidad o más en la etapa de la fibrosis, de acuerdo con biopsias hepáticas antes y después de la terapia. En configuraciones particulares, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, reduce la fibrosis hepática por lo menos en una unidad del índice METAVIR, Knodell, Scheuer, Ludwig, o Ishak.

[0366] Los índices secundarios o indirectos de la función hepática también se pueden emplear para evaluar la eficacia del tratamiento con un compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan. La evaluación morfométrica computarizada, semiautomatizada del grado cuantitativo de fibrosis hepática, basada en una tinción específica de colágeno y/o marcadores en suero de la fibrosis hepática también se pueden medir como indicación de la eficacia de uno de estos métodos de tratamiento. Entre los índices secundarios de función hepática se incluyen, sin limitación, los niveles de transaminasa en suero, el tiempo de protrombina, bilirrubina, recuento plaquetario, presión portal y evaluación del índice Child-Pugh.

[0367] Una cantidad eficaz de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan, y

opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que es eficaz para aumentar un índice de función hepática en al menos alrededor de 10%, al menos alrededor de 20%, al menos alrededor de 25%, al menos alrededor de 30%, al menos alrededor de 35%, al menos alrededor de 40%, al menos alrededor de 45%, al menos alrededor de 50%, al menos alrededor de 55%, al menos alrededor de 60%, al menos alrededor de 65%, al menos alrededor de 70%, al menos alrededor de 75%, o al menos alrededor de 80%, o más, en comparación con el índice de función hepática de una persona no tratada, o una persona tratada con placebo. Los expertos en el arte pueden medir fácilmente estos índices de la función hepática, usando métodos de ensayo convencionales, muchos de los cuales están disponibles comercialmente y se utilizan de modo rutinario en ambientes clínicos.

[0368] Los marcadores en suero de la fibrosis hepática también se pueden medir como indicación de la eficacia de uno de estos métodos de tratamiento. Los marcadores en suero de la fibrosis hepática incluyen, sin limitación, hialuronato, péptido III de procolágeno N-terminal, dominio 7S del colágeno tipo IV, péptido I procolágeno C-terminal y laminina. Otros marcadores bioquímicos de la fibrosis hepática incluyen macroglobulina α-2-, haptoglobulina, gammaglobulina, apolipoproteína A y gamaglutamil transpeptidasa.

[0369] Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que es eficaz para reducir el nivel en suero de un marcador de fibrosis hepática en al menos alrededor de 10%, al menos alrededor de 20%, al menos alrededor de 25%, al menos alrededor de 30%, al menos alrededor de 35%, al menos alrededor de 40%, al menos alrededor de 45%, al menos alrededor de 50%, al menos alrededor de 55%, al menos alrededor de 60%, al menos alrededor de 65%, al menos alrededor de 70%, al menos alrededor de 75%, o al menos alrededor de 80%, o más, en comparación con el nivel del marcador en una persona no tratada, o con una persona tratada con placebo. Los expertos en el arte pueden medir fácilmente los marcadores en suero de la fibrosis hepática, utilizando métodos de ensayo convencionales, muchos de los cuales están disponibles comercialmente y se utilizan de modo rutinario en ambientes clínicos. Los métodos para medir los marcadores en suero incluyen métodos inmunológicos, por ejemplo, ensayos de inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISA), ensayos radioinmunes, y similares, que emplean anticuerpos específicos para un determinado marcador en suero.

[0370] Las pruebas cuantitativas de las reservas funcionales del hígado también se pueden utilizar para evaluar la eficacia del tratamiento con un agonista del receptor de interferón y pirfenidona (o un análogo de la pirfenidona). Entre estos se encuentran: eliminación del verde de indocianina (ICG), capacidad de eliminación de galactosa (GEC), test respiratorio de

aminopirina (ABT), eliminación de antipirina, eliminación de monoetil glicina-xilidina (MEG-X) y eliminación de cafeína.

[0371] Tal como aquí se emplea, una "complicación asociada con la cirrosis hepática" se refiere a un trastorno que es una secuela de una enfermedad hepática descompensada, es decir, que ocurre posteriormente y como resultado del desarrollo de fibrosis hepática, e incluye, sin limitación, el desarrollo de ascitis, hemorragia por várices, hipertensión portal, ictericia, insuficiencia hepática progresiva, encefalopatía, carcinoma hepatocelular, insuficiencia hepática que requiere trasplante de hígado y mortalidad relacionada con el hígado.

[0372] Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que es eficaz para reducir la incidencia de un trastorno (es decir, la probabilidad de que una persona desarrolle dicho trastorno) asociado con cirrosis hepática en al menos alrededor de 10%, al menos alrededor de 20%, al menos alrededor de 25%, al menos alrededor de 30%, al menos alrededor de 35%, al menos alrededor de 40%, al menos alrededor de 45%, al menos alrededor de 50%, al menos alrededor de 55%, al menos alrededor de 60%, al menos alrededor de 65%, al menos alrededor de 70%, al menos alrededor de 75%, o al menos alrededor de 80%, o más, en comparación con una persona no tratada, o una persona tratada con placebo.

[0373] Los expertos en el arte pueden determinar fácilmente el que el tratamiento con un compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, sea eficaz para reducir la incidencia de un trastorno asociado con cirrosis hepática.

[0374] La reducción de la fibrosis hepática incrementa la función hepática. Por lo tanto, las configuraciones prevén métodos para aumentar la función hepática, que en general contemplan administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales. Las funciones hepáticas incluyen, sin limitación, la síntesis de proteínas tales como proteínas en suero (por ejemplo, albúmina, factores de coagulación, fosfatasa alcalina, aminotransferasas (por ejemplo, alanina transaminasa, aspartato transaminasa), 5'-nucleosidasa, γ-glutaminiltranspeptidasa, etc.), síntesis de bilirrubina, síntesis del colesterol y síntesis de los ácidos biliares; una función metabólica del hígado, incluyendo, sin limitación, metabolismo de carbohidratos, metabolismo de aminoácidos y amonio, metabolismo hormonal y metabolismo de lípidos; destoxificación de

fármacos exógenos, función hemodinámica, incluyendo hematodinamia esplénica y portal, y similares.

[0375] Los expertos en el arte pueden determinar fácilmente si una función hepática aumenta, usando pruebas bien establecidas de la función hepática. Por lo tanto, la síntesis de marcadores de la función hepática tales como albúmina, fosfatasa alcalina, alanina transaminasa, aspartato transaminasa, bilirrubina y similares, se puede evaluar midiendo el nivel de estos marcadores en suero, por medio de ensayos enzimáticos e inmunológicos convencionales. La circulación esplénica y la hemodinamia portal se pueden medir por medio del ensanchamiento de la resistencia y/o presión portal, usando métodos convencionales. Las funciones metabólicas se pueden medir a través del nivel de amonio en suero.

[0376] El que las proteínas en suero que normalmente secreta el hígado se encuentren dentro de los intervalos normales se puede determinar midiendo los niveles de dichas proteínas a través de ensayos enzimáticos e inmunológicos convencionales. Los expertos en el arte conocen los intervalos normales para dichas proteínas en suero. Los siguientes son ejemplos no limitantes. El nivel normal de la alanina transaminasa es de alrededor de 45 IU por mililitro de suero. El intervalo normal de aspartato transaminasa oscila entre alrededor de 5 y alrededor de 40 unidades por litro de suero. La bilirrubina se mide usando ensayos convencionales. Los niveles normales de bilirrubina normalmente se encuentran alrededor de 1,2 mg/dl. Los niveles de albúmina en suero se miden usando ensayos convencionales. Los niveles normales de suero en albúmina oscilan entre alrededor de 35 y alrededor de 55 g/l. La prolongación del tiempo de protrombina se mide usando ensayos convencionales. El tiempo de protrombina normal es menor que alrededor de 4 segundos por encima del control.

[0377] Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es aquella que es eficaz para aumentar la función hepática en al menos alrededor de 10%, al menos alrededor de 20%, al menos alrededor de 30%, al menos alrededor de 40%, al menos alrededor de 50%, al menos alrededor de 60%, al menos alrededor de 70%, al menos alrededor de 80%, o más. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad eficaz para reducir un nivel elevado de un marcador en suero de la función hepática en al menos alrededor de 10%, al menos alrededor de 20%, al menos alrededor de 30%, al menos alrededor de 40%, al menos alrededor de 50%, al menos alrededor de 60%, al menos alrededor de 70%, al menos alrededor de 80%, o más, o para reducir el nivel del marcador en suero de la función hepática hasta un

valor dentro del intervalo normal. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, también es una cantidad eficaz para aumentar un nivel reducido de un marcador en suero de la función hepática en al menos alrededor de 10%, al menos alrededor de 20%, al menos alrededor de 30%, al menos alrededor de 40%, al menos alrededor de 50%, al menos alrededor de 60%, al menos alrededor de 70%, al menos alrededor de 80%, o más, o para aumentar el nivel del marcador en suero de la función hepática hasta un valor dentro del intervalo normal.

Dosificaciones, formulaciones y vías de administración

[0378] En estos métodos, el o los agentes activos (*por ejemplo*, un compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales) se puede administrar al huésped usando cualquier medio conveniente, capaz de producir el efecto terapéutico deseado. Por lo tanto, el agente se puede incorporar a través de una serie de formulaciones para administración terapéutica. Más particularmente, los agentes de las configuraciones se pueden formular en composiciones farmacéuticas mediante la combinación con los apropiados portadores o diluentes farmacéutica aceptables y se pueden formular en preparaciones en forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa, tales como tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhaladores y aerosoles.

Formulaciones

[0379] El o los agentes activos antes discutidos se pueden formular utilizando reactivos y métodos bien conocidos. Las composiciones se prevén en una formulación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En el arte se conoce una amplia variedad de excipientes farmacéuticamente aceptables y no es necesario analizarlas en detalle aquí. Los excipientes farmacéuticamente aceptables se han descrito ampliamente en una serie de publicaciones, incluyendo, por ejemplo, A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 20ª edición, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H.C. Ansel et al., eds., 7ª ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; y Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbe et al., eds., 3ª ed. Amer. Pharmaceutical Assoc.

[0380] Los excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como vehículos, adyuvantes, portadores o diluyentes están disponibles al público. Además, sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, tales como agentes amortiguadores y para ajuste de pH, agentes para el ajuste de tonicidad, estabilizantes, agentes humectantes y similares están disponibles para el público.

[0381] En algunas configuraciones, se formula un agente en un búfer acuoso. Los búferes acuosos adecuados incluyen, sin limitación, búferes de acetato, succinato, citrato y fosfato con potencias que van desde alrededor de 5 mM hasta alrededor de 100 mM. En algunas configuraciones, el buffer acuoso incluye reactivos que prevén una solución isotónica. Estos reactivos incluyen, sin limitación, cloruro de sodio y azúcares, *por ejemplo*, manitol, dextrosa, sacarosa y similares. En algunas configuraciones, el buffer acuoso incluye además un surfactante no iónico como polisorbato 20 u 80. Opcionalmente, las formulaciones también pueden incluir un preservativo. Los preservativos adecuados incluyen, sin limitación, un alcohol bencílico, fenol, clorobutanol, cloruro de benzalconio y similares. En muchos casos, la formulación se almacena a una temperatura de alrededor de 4°C. Las formulaciones también pueden ser liofilizadas, en cuyo caso, incluyen, en general, crioprotectantes como la sacarosa, lactosa, maltosa, manitol y similares. Las formulaciones liofilizadas se pueden almacenar durante largos períodos, incluso a temperatura ambiente.

[0382] Como tal, los agentes se pueden administrar por varias vías, tales como oral, bucal, rectal, parenteral, intraperitoneal, intradérmica, subcutánea, intramuscular, transdérmica, intracraneal, etc. En muchas configuraciones, la administración tiene lugar por medio de inyección de bolo, *por ejemplo*, inyección de bolo subcutánea, inyección de bolo intramuscular, y similares.

[0383] Las composiciones farmacéuticas de las configuraciones se pueden administrar por vía oral, parenteral, o a través de un reservorio implantado. Se prefiere la administración oral o por inyección.

[0384] La administración subcutánea de una composición farmacéutica según las configuraciones se realiza usando métodos y dispositivos estándar, por ejemplo, aguja y jeringa, un sistema de aplicación con un puerto para inyección subcutánea y similares. Véase, *por ejemplo*, las patentes estadounidenses N° 3.547.119; 4.755.173; 4.531.937; 4.311.137; y 6.017.328. Una combinación de un puerto para inyección subcutánea y un dispositivo para administración de una composición farmacéutica de las configuraciones en un paciente a través del puerto se denomina en la presente "sistema de administración por puerto para inyección subcutánea." En muchas configuraciones, la administración subcutánea se alcanza por medio de bolo administrado con aguja y jeringa.

[0385] En formas de dosificación farmacéutica, los agentes se pueden administrar en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, o también se pueden usar solos o en asociación adecuada y en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos. Los siguientes métodos y excipientes tienen el propósito de server como ejemplos y no son limitantes en ningún aspecto.

[0386] Para las preparaciones orales, los agentes se pueden usar solos o en combinación con aditivos adecuados para elaborar tabletas, polvos, gránulos o cápsulas, por ejemplo, con aditivos convencionales tales como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de papa; con aglutinantes como celulosa cristalina, derivados de celulosa, acacia, almidón de maíz o gelatinas; con desintegradores como almidón de maíz, almidón de papa o carboximetilcelulosa sódica; con lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio; y, si se desea, con diluyentes, agentes amortiguadores, agentes humectantes, preservativos y agentes saborizantes.

[0387] Los agentes se pueden formular en preparaciones para inyección disolviéndolos, suspendiéndolos o emulsionándolos en un solvente acuoso o no acuoso, tales como aceites vegetales o similares, glicéridos sintéticos de ácidos alifáticos, ésteres de ácidos alifáticos más elevados o propilen glicol, y, si se desea, con aditivos convencionales como solubilizantes, agentes isotónicos, agentes de suspensión, agentes emulsificantes, estabilizantes y preservativos.

[0388] Además, los agentes se pueden usar para elaborar supositorios mezclando una serie de bases tales como bases emulsificantes o bases solubles en agua. Los compuestos de las configuraciones se pueden administrar fácilmente a través de supositorios. El supositorio puede contener vehículos tales como manteca de cacao, carbowax y polietilenglicol, que se derritan a temperatura corporal, pero se mantienen solidificados a temperatura ambiente.

[0389] Las formas de dosificación unitaria para administración oral o rectal, tales como jarabes, elíxires y suspensiones se pueden prever de modo tal que cada unidad de dosificación, por ejemplo cucharaditas, cucharadas, tabletas o supositorios, contenga una cantidad predeterminada de la composición que contenga uno o más inhibidores. Igualmente, las formas de dosificación unitaria para administración por inyección o vía intravenosa pueden contener el o los inhibidores en una composición en forma de solución en agua estéril, solución salina normal u otros portadores farmacéuticamente aceptables.

[0390] El término "forma de dosificación unitaria", tal como aquí se emplea, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para pacientes humanos y animales, conteniendo cada una cantidad predeterminada de compuestos de las configuraciones, calculada de modo tal que sea suficiente para producir el efecto deseado en conjunto con un diluyente, portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las especificaciones para las formas novedosas de dosificación unitaria de las configuraciones dependen del compuesto en particular empleado y el efecto que se ha de alcanzar, y la farmacodinamia asociada con cada compuesto en el huésped.

[0391] Los excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como vehículos, adyuvantes, portadores o diluyentes están fácilmente disponibles para el público. Además, las

sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, tales como agentes amortiguadores y para el ajuste de pH, agentes para el ajuste de tonicidad, estabilizantes, agentes humectantes y similares, también están disponibles para el público.

Otros agentes antibióticos o antivirales

[0392] Tal como ya se analizó, uno de estos métodos, en algunas configuraciones, se llevará a cabo administrando un inhibidor de NS3 que es un compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquiera de los compuestos que aquí se presentan, y opcionalmente uno o más agentes virales adicionales.

[0393] En algunas configuraciones, el método además incluye la administración de uno o más agonistas de los receptores de interferón. Los agonistas de receptores de interferón se describen en la presente.

[0394] En otras configuraciones, el método además incluye la administración de pirfenidona o un análogo de la pirfenidona. La pirfenidona y los análogos de la pirfenidona se describen en la presente.

[0395] Otros agentes antivirales que son adecuados para ser usados en terapia de combinación incluyen, sin limitación, nucleótidos y análogos de nucleótidos. Algunos ejemplos no limitantes son azidotimidina (AZT) (zidovudina) y sus análogos y derivados; 2',3'-didesoxiinosina (DDI) (didanosina), y sus análogos y derivados; 2',3'-dideoxicitidina (DDC) (dideoxicitidina), y sus análogos y derivados; 2'3,'-didehidro-2',3'-dideoxitimidina (D4T) (stavudina), y sus análogos y derivados; combivir; abacavir; adefovir dipoxil; cidofovir; ribavirina; análogos de la ribavirina y similares.

[0396] En algunas configuraciones, el método además incluye la administración de ribavirina. La ribavirina, 1-β-D-ribofuranosil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida, disponible a través de ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, Calif., se describe en el Índice Merck Index, compuesto N° 8199, Decimoprimera Edición. Su elaboración y formulación se describen en la patente estadounidense N° 4.211.771. Algunas configuraciones también contemplan el uso de derivados de ribavirina (véase , *por ejemplo*, la patente estadounidense N° 6.277.830). La ribavirina se puede administrar oralmente o en forma de tabletas o en una forma de administración igual o diferente y a través de una vía igual o diferente a la del compuesto inhibidor de NS3. Por supuesto, también se contemplan otros tipos de administración de ambos medicamentes para el momento en que estén disponibles, tales como aerosol nasal, administración por vía transdérmica, intravenosa, por supositorio, en forma de dosificación de liberación sostenida, etc. Cualquier forma de administración será apropiada siempre y cuando se administren las dosificaciones adecuadas sin destruir el ingrediente activo.

[0397] En algunas configuraciones, el método además incluye la administración de ritonavir. El ritonavir, ácido T10-hidroxi-2-metil-5-(1-metiletil)-1-[2-(1-metiletil)-4-tiazolil]-3,6-dioxo-8,11-bis(fenilmetil)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oico, 5-tiazolilmetil éste [5*S*-(5*R**,8*R**,10*R**,11*R**)], disponible a través de Abbott Laboratories, es un inhibidor de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana y también de las enzimas hepáticas del citocromo P450 3A y P450 2D6 que frecuentemente participan en el metabolismo hepático de las moléculas terapéuticas en humanos. Debido a su fuerte efecto inhibidor sobre el citocromo P450 3A y el efecto inhibitorio sobre el citocromo P450 2D6, el ritonavir a dosis por debajo de la dosificación terapéutica normal se puede combinar con otros inhibidores de proteasa para alcanzar niveles terapéuticos del segundo inhibidor de proteasa mientras reduce el número de unidades de dosificación requeridas, la frecuencia de las dosis, o ambas cosas.

[0398] La administración simultánea de bajas dosis de ritonavir también se puede usar para compensar las interacciones del fármaco que tienden a reducir los niveles de un inhibidor de proteasa metabolizado por CYP3A. Su estructura, síntesis, elaboración y formulación se describen en la patente estadounidense N° 5.541.206; la patente estadounidense N° 5.635.523; la patente estadounidense N° 5.648.49; la patente estadounidense N° 5.846.987 y la patente estadounidense N° 6.232.333. El ritonavir se puede administrar por vía oral en cápsulas o tabletas o en forma de solución oral, o en una forma de administración igual o diferente y por una vía igual o diferente de la del compuesto inhibidor de NS3. Por supuesto, se contemplan otros tipos de administración de ambos medicamentos a medida que estén disponibles, tales como aerosol nasal, por vía transdérmica o intravenosa, por supositorios o a través de una forma de dosificación de liberación sostenida, etc. Cualquier forma de administración será de utilidad siempre y cuando se administren las dosificaciones adecuadas sin destruir el ingrediente activo.

[0399] En algunas configuraciones, se administra un agente viral adicional durante todo el curso de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3. En otras configuraciones, se administra un agente viral adicional durante un período que se solape con el del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3, por ejemplo, el tratamiento con el agente viral adicional se puede iniciar antes de empezar el tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3 y terminar antes de que finalice el tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3; el tratamiento con un agente viral adicional se puede iniciar antes de que comience el tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3 y terminar antes de que finalice el tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3; el tratamiento con un agente viral adicional se puede iniciar antes de que comience el tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3 y terminar antes de que finalice el tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3; o el tratamiento con un agente viral adicional se puede

iniciar antes de que comience el tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3 y terminar después de que finalice el tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Métodos de tratamiento

Monoterapias

[0400] Los compuestos inhibidores de NS3 aquí descritos se pueden utilizar en terapia aguda o crónica para la enfermedad por VHC. En muchas configuraciones, el compuesto inhibidor de NS3 se administra durante un período de alrededor de 1 día hasta alrededor de 7 días, o alrededor de 1 semana hasta alrededor de 2 semanas, o alrededor de 2 semanas hasta alrededor de 3 semanas, o alrededor de 3 semanas hasta alrededor de 4 semanas, o alrededor de 1 mes hasta alrededor de 2 meses, o alrededor de 3 meses hasta alrededor de 4 meses, o alrededor de 4 meses hasta alrededor de 6 meses, o alrededor de 6 meses hasta alrededor de 8 meses, o alrededor de 8 meses hasta alrededor de 12 meses, o de por lo menos un año, y se puede administrar durante períodos más largos. El compuesto inhibidor de NS3 se puede administrar 5 veces al día, 4 veces al día, tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, cada dos días, dos veces a la semana, tres veces a la semana, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, o una vez al mes. En otras configuraciones, el compuesto inhibidor de NS3 se administra en forma de infusión continua.

[0401] En muchas configuraciones, un compuesto inhibidor de NS3 de las configuraciones se administra oralmente.

[0402] En conexión con los métodos antes descritos para tratar a un paciente con enfermedad por VHC, se puede administrar a dicho paciente un compuesto inhibidor de NS3 como los aquí descritos con una dosificación entre alrededor de 0,01 mg y alrededor de 100 mg/kg de peso corporal, diaria, en 1 a 5 dosis divididas diarias. En algunas configuraciones, el compuesto inhibidor de NS3 se administra con una dosificación entre alrededor de 0,5 mg y alrededor de 75 mg/kg de peso corporal, diaria, en 1 a 5 dosis divididas diarias.

[0403] La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación pueden variar dependiendo del huésped que se vaya a tratar y el modo particular de administración. Una preparación farmacéutica típica puede contener entre alrededor de 5% y alrededor de 95% de ingrediente activo (p/p). En otras configuraciones, la preparación farmacéutica puede contener entre alrededor de 20% y alrededor de 80% de ingrediente activo.

[0404] Los conocedores apreciarán de inmediato que los niveles de dosis pueden variar en función del compuesto inhibidor de NS3 específico, la severidad de los síntomas y la susceptibilidad del paciente a los efectos secundarios. Los expertos en el arte pueden determinar fácilmente as dosificaciones preferidas para un determinado compuesto inhibidor de NS3,

utilizando una serie de medios. Un medio preferido consiste en medir la potencia fisiológica de un agonista determinado de los receptores de interferón.

[0405] En muchas configuraciones, se administran dosis múltiples del compuesto inhibidor de NS3. Por ejemplo, un compuesto inhibidor de NS3 se administra una vez al mes, dos veces al mes, tres veces al mes, cada dos semanas, una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana, cinco veces a la semana, seis veces a la semana, cada dos días, una vez al día, dos veces a día, o tres veces al día, durante un período que oscila entre alrededor de un día y alrededor de una semana, entre alrededor de dos semanas y alrededor de cuatro semanas, alrededor de un mes y alrededor de dos meses, alrededor de dos meses y alrededor de cuatro meses, alrededor de cuatro meses y alrededor de seis meses, alrededor de seis meses y alrededor de ocho meses, alrededor de ocho meses y alrededor de 1 año, alrededor de 1 año y alrededor de 2 años, o alrededor de 2 años y alrededor de 4 años, o más.

Terapias de combinación con ribavirina

[0406] En algunas configuraciones, los métodos prevén terapia de combinación que comprende administrar un compuesto inhibidor de NS3 como los ya descritos, y una cantidad eficaz de ribavirina. La ribavirina se puede administrar en dosificaciones de alrededor de 400 mg, alrededor de 800 mg, alrededor de 1000 mg, o alrededor de 1200 mg al día.

[0407] Una configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado de modo tal que incluya la administración simultánea de una cantidad terapéuticamente eficaz de ribavirina durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0408] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado de modo tal que incluya administrar simultáneamente entre alrededor de 800 mg y alrededor de 1200 mg de ribavirina oral al día durante todo el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3. En otra configuración, cualquiera de los métodos antes descritos se puede modificar de modo tal que incluya la administración simultánea de (a) 1000 mg de ribavirina por vía oral al día si el paciente tiene un peso corporal inferior a 75 kg o (b) 1200 mg de ribavirina por vía oral al día si el paciente tiene un peso corporal igual o mayor que 75 kg, opcionalmente dividiendo la dosis de ribavirina en 2 dosis durante todo el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Terapias de combinación con levovirina

[0409] En algunas configuraciones, los métodos prevén terapia de combinación que comprende administrar un compuesto inhibidor de NS3 de los antes descritos, y una cantidad eficaz de levovirina. La levovirina, por lo general, se administra en una cantidad que oscila entre

alrededor de 30 mg y alrededor de 60 mg, alrededor de 60 mg y alrededor de 125 mg, alrededor de 125 mg y alrededor de 200 mg, alrededor de 200 mg y alrededor de 300 gm, alrededor de 300 mg y alrededor de 400 mg, alrededor de 400 mg y alrededor de 1200 mg, alrededor de 600 mg y alrededor de 1000 mg, o alrededor de 700 y alrededor de 900 mg diaria, o alrededor de 10 mg/kg de peso corporal al día. En algunas configuraciones, se administra levovirina por vía oral en dosificaciones de alrededor de 400, alrededor de 800, alrededor de 1000, o alrededor de 1200 mg al día durante todo el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Terapias de combinación con viramidina

[0410] En algunas configuraciones, los métodos prevén terapia de combinación que comprende administrar un compuesto inhibidor de NS3 como los antes descritos y una cantidad eficaz de viramidina. La viramidina, por general, se administra en una cantidad que oscila entre alrededor de 30 mg y alrededor de 60 mg, alrededor de 60 mg y alrededor de 125 mg, alrededor de 125 mg y alrededor de 200 mg, alrededor de 200 mg y alrededor de 300 mg, alrededor de 300 mg y alrededor de 400 mg, alrededor de 400 mg y alrededor de 1200 mg, alrededor de 600 mg y alrededor de 1000 mg, o alrededor de 700 y alrededor de 900 mg al día, o alrededor de 10 mg/kg de peso corporal al día. En algunas configuraciones, la viramidina se administra por vía oral en dosificaciones de alrededor de 800 mg, o alrededor de 1600 mg al día durante todo el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Terapias de combinación con ritonavir

[0411] En algunas configuraciones, los métodos prevén terapia de combinación que comprende administrar un compuesto inhibidor de NS3 como los antes descritos y una cantidad eficaz de ritonavir. El ritonavir, por lo general, se administra en una cantidad que oscila entre alrededor de 50 mg y alrededor de 100 mg, alrededor de 100 mg y alrededor de 200 mg, alrededor de 200 mg y alrededor de 300 mg, alrededor de 300 mg y alrededor de 400 mg, alrededor de 400 mg y alrededor de 500 mg, o alrededor de 500 mg y alrededor de 600 mg, dos veces diarias. En algunas configuraciones, el ritonavir se administra por vía oral en dosificaciones de alrededor de 300 mg, o alrededor de 400 mg, o alrededor de 600 mg dos veces diarias durante todo el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Terapias de combinación con inhibidores de glucosida-alfa

[0412] Los inhibidores de α-glucosida adecuados incluyen cualquiera de las inmunoazúcares antes descritas, incluyendo derivados de cadena álcali larga de inmunoazúcares tal como se presentan en la Publicación de la Patente estadounidense N° 2004/0110795; inhibidores de glucosidas-α asociadas al retículo; inhibidores de glucosidasa-α unidos a la membrana; miglitol (Glyset®) y derivados activos, y sus análogos; y acarbosa (Precose®), y derivados activos y sus análogos.

[0413] En muchas configuraciones, los métodos prevén una terapia de combinación que contemple la administración de un compuesto inhibidor de NS3, como el descrito anteriormente, y una cantidad eficaz de un inhibidor de α-glucosidasa administrado por un período de alrededor de 1 a siete días, o alrededor de 1 a 2 semanas, o alrededor de 2 a 3 semanas, o alrededor de 3 a 4 semanas, o alrededor de 1 a 2 meses, o alrededor de 3 a 4 meses, o alrededor de 4 a 6 meses, o alrededor de 6 a 8 meses, o alrededor de 8 a 12 meses, o por lo menos un año, y puede administrarse durante períodos más largos.

[0414] Se puede administrar un inhibidor de α-glucosidasa 5 veces al día, 4 veces al día, tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, cada dos días, dos veces a la semana, tres veces a la semana, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, o una vez al mes. En otras configuraciones, se administra un inhibidor de α-glucosidasa como una infusión continua.

[0415] En muchas configuraciones, se administra por vía oral un inhibidor de α-glucosidasa.

[0416] En relación con los métodos antes descritos para el tratamiento de una infección por flavivirus, el tratamiento de la infección por VHC y el tratamiento de fibrosis hepática que ocurre como resultado de una infección por VHC, los métodos prevén una terapia de combinación que contemple la administración de un compuesto inhibidor de NS3 como el que ya se describió y una cantidad eficaz de inhibidor de α-glucosidasa administrada al paciente en dosis entre alrededor de 10 mg diario a alrededor de 600 mg diarios en dosis divididas, por ejemplo, desde alrededor de 10 mg diarios a alrededor de 30 mg diarios, desde alrededor de 30 mg diarios a alrededor de 60 mg diarios, desde alrededor de 60 mg diarios a alrededor de 75 mg diarios, desde alrededor de 75 mg diarios a alrededor de 90 mg diarios, desde alrededor de 90 mg diarios a alrededor de 120 mg diarios, desde alrededor de 120 mg diarios a alrededor de 150 mg diarios, desde alrededor de 150 mg diarios a alrededor de 180 mg diarios, desde alrededor de 180 mg diarios a alrededor de 210 mg diarios, desde alrededor de 210 mg diarios a alrededor de 240 mg diarios, desde alrededor de 240 mg diarios y alrededor de 270 mg diarios, desde alrededor de 270 mg diarios y alrededor de 300 mg diarios, desde alrededor de 300 mg diarios y alrededor de 360 mg diarios, desde alrededor de 360 mg diarios y alrededor de 420 mg diarios, desde alrededor de 420 mg diarios y alrededor de 480 mg diarios, o desde alrededor de 480 mg y alrededor de 600 mg diarios.

[0417] En algunas configuraciones, los métodos prevén una terapia de combinación que contemple la administración de un compuesto inhibidor de NS3 como ya se describió, y una cantidad eficaz de inhibidor de α-glucosidasa administrado en una dosis de alrededor de 10 mg tres veces al día. En algunas configuraciones, se administra un inhibidor de α-glucosidasa en una

dosis de alrededor de 15 mg tres veces al día. En algunas configuraciones, se administra un inhibidor de α-glucosidasa en una dosis de alrededor de 20 mg tres veces al día. En algunas configuraciones, se administra un inhibidor de α-glucosidasa en una dosis de alrededor de 25 mg tres veces al día. En algunas configuraciones, se administra un inhibidor de α-glucosidasa en una dosis de alrededor de 30 mg tres veces al día. En algunas configuraciones, se administra un inhibidor de α-glucosidasa en una dosis de alrededor de 40 mg tres veces al día. En algunas configuraciones, se administra un inhibidor de α-glucosidasa en una dosis de alrededor de 50 mg tres veces al día. En algunas configuraciones, se administra un inhibidor de α-glucosidasa en una dosis de alrededor de 100 mg tres veces al día. En algunas configuraciones, se administra un inhibidor de α-glucosidasa en una dosis de alrededor de 75 mg diarios y alrededor de 150 mg diarios en dos o tres dosis divididas, cuando la persona pesa 60 kg o menos. En algunas configuraciones, se administra un inhibidor de α-glucosidasa en una dosis de alrededor de 75 mg diarios y alrededor de 300 mg diarios en dos o tres dosis divididas, cuando la persona pesa 60 kg o más.

[0418] La cantidad de ingrediente activo (por ejemplo, inhibidor de α-glucosidasa) que se puede combinar con material portadores para producir una forma de dosificación puede variar dependiendo del huésped que va a ser tratado y el modo de administración en particular. Una preparación farmacéutica típica puede contener desde alrededor de 5% y alrededor de 95% de ingrediente activo (p/p). En otras configuraciones, la preparación farmacéutica puede contener desde alrededor de 20% y alrededor de 80% de ingrediente activo.

[0419] Los conocedores apreciarán de inmediato que los niveles de dosis pueden variar en función del inhibidor de α-glucosidasa específico, la gravedad de los síntomas y la susceptibilidad del sujeto a los efectos secundarios. Los conocedores pueden determinar fácilmente las dosificaciones preferidas para un inhibidor de α-glucosidasa dado, por diferentes medios. Un medio típico consiste en medir la potencia fisiológica de un agente activo dado.

[0420] En muchas configuraciones, se administran dosis múltiples de inhibidor de α-glucosidasa. Por ejemplo, los métodos prevén una terapia de combinación que contemple la administración de un compuesto inhibidor de NS3 como ya se describió, y una cantidad eficaz de inhibidor de α-glucosidasa administrado una vez al mes, dos veces al mes, tres veces al mes, cada dos semanas, una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana, cinco veces a la semana, seis veces a la semana, cada dos días, a diario, dos veces al día, o tres veces al día, durante un período que se extiende desde alrededor de un día y alrededor de una semana, desde alrededor de dos semanas y alrededor de cuatro semanas, desde alrededor de un mes y alrededor de dos meses, desde alrededor de dos meses y alrededor de cuatro meses, desde alrededor de cuatro meses y alrededor de seis meses, desde alrededor de seis

meses y alrededor de ocho meses, desde alrededor de ocho meses y alrededor de 1 año, desde alrededor de 1 año y alrededor de 2 años, o desde alrededor de 2 años y alrededor de 4 años, o más.

Terapias de combinación con timosina-α

[0421] En algunas configuraciones, los métodos prevén una terapia de combinación que contemple la administración de un compuesto inhibidor de NS3 como ya se describió, y una cantidad eficaz de timosina-α. La timosina-α (Zadaxin™) por lo general se administra por medio de inyección subcutánea. La timosina-α se puede administrar tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, cada dos días, dos veces a la semana, tres veces a la semana, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, una vez al mes, en forma sustancialmente continua, o en forma continua durante el curso deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3, En muchas configuraciones, se administra timosina-α dos veces a la semana, durante el curso deseado de tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3, Las dosis eficaces de timosina-α oscilan entre alrededor de 0,5 mg y alrededor de 5 mg, por ejemplo, desde alrededor de 0,5 mg y alrededor de 1,0 mg, desde alrededor de 1,0 mg y alrededor de 1,5 mg, desde alrededor de 1,5 mg y alrededor de 2,0 mg, desde alrededor de 2,0 mg y alrededor de 2,5 mg, desde alrededor de 2,5 mg y alrededor de 3,0 mg, desde alrededor de 3,0 mg y alrededor de 3,5 mg, desde alrededor de 3,5 mg y alrededor de 4,0 mg, desde alrededor de 4,0 mg y alrededor de 4,5 mg, o desde alrededor de 4,5 mg y alrededor de 5,0 mg, en configuraciones particulares, se administra la timosina-α en dosificaciones que contengan una cantidad de 1,0 mg o 1,6 mg.

[0422] La timosina-α se puede administrar durante un período desde alrededor de un día y alrededor de una semana, desde alrededor de dos semanas y alrededor de cuatro semanas, desde alrededor de un mes y alrededor de dos meses, desde alrededor de dos meses y alrededor de cuatro meses, desde alrededor de cuatro meses y alrededor de seis meses, desde alrededor de seis meses y alrededor de ocho meses, desde alrededor de ocho meses y alrededor de 1 año, desde alrededor de 1 año y alrededor de 2 años, o desde alrededor de 2 años y alrededor de 4 años, o más. En una de las configuraciones, se administra timosina-α durante el curso deseado de tratamiento con compuesto inhibidor de NS3.

Terapias de combinación con interferones

[0423] En muchas configuraciones, los métodos prevén una terapia de combinación que contemple la administración de un compuesto inhibidor de NS3 como ya se describió, y una cantidad eficaz de un agonista de receptores de interferón. En algunas configuraciones, se administran en conjunto un compuesto de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, o cualquier compuesto aquí presentado, y un agonista Tipo I ó III de receptores de interferón en los métodos de tratamiento aquí descritos. Un agonista Tipo I de receptores de

interferones adecuado para ser usado según el presente incluye cualquier interferón-α (IFN-α). En ciertas configuraciones, el interferón-α es un interferón pegilado alfa. En ciertas otras configuraciones, el interferón-α es un interferón consenso, como el INFERGEN® (interferón alfacon-1), En otras configuraciones adicionales, el interferón-α es un interferón consenso monopegilado (30 kD, lineal).

[0424] Las dosis eficaces de un IFN-α oscilan entre alrededor de 3 μg y alrededor de 27 μg, entre alrededor de 3 MU y alrededor de 10 MU, entre alrededor de 90 μg y alrededor de 180 μg, o entre alrededor de 18 μg y alrededor de 90 μg. las dosis eficaces de Infergen® IFN-α consenso incluyen alrededor de 3 μg, alrededor de 6 μg, alrededor de 9 μg, alrededor de 12 μg, alrededor de 15 μg, alrededor de 18 μg, alrededor de 21 μg, alrededor de 24 μg, alrededor de 27 μg, o alrededor de 30 μg de fármaco por dosis. Las dosis eficaces de IFN-α2a e IFN-α2b oscilan entre 3 millones de Unidades (MU) y 10 MU por dosis. Las dosis eficaces de PEGASYS® IFN-α2a pegilado contienen una cantidad entre alrededor de 90 μg a 270 μg, o alrededor de 180 μg de fármaco por dosis. Las dosis eficaces de PEG-INTRON® IFN-α2b pegilado contienen una cantidad entre alrededor de 0,5 μg a 3,0 μg de fármaco por kg de peso corporal por dosis. Las dosis eficaces de interferón consenso pegilado (PEG-CIFN) contienen una cantidad entre alrededor de 18 μg y alrededor de 90 μg, o desde alrededor de 27 μg y alrededor de 60 μg, o de alrededor de 45 μg de peso de aminoácido de CIFN por dosis de PEG-CIFN. Las dosis eficaces de CIFN monopegilado (30 kD, lineal) contienen una cantidad entre alrededor de 45 μg y alrededor de 270 μg, o de alrededor de 60 μg y alrededor de 180 μg, o de alrededor de 90 μg y alrededor de 120 μg de fármaco por dosis. IFN-α se puede administrar diariamente, cada dos días, una vez a la semana, tres veces a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, una vez al mes, en forma sustancialmente continua o en forma continua.

[0425] En muchas configuraciones, se administra el agonista Tipo I o Tipo III de receptores de interferón y/o el agonista Tipo II de receptores de interferón por un período de alrededor de 1 a siete días, o alrededor de 1 a 2 semanas, o alrededor de 2 a 3 semanas, o alrededor de 3 a 4 semanas, o alrededor de 1 a 2 meses, o alrededor de 3 a 4 meses, o alrededor de 4 a 6 meses, o alrededor de 6 a 8 meses, o alrededor de 8 a 12 meses, o por lo menos un año, y puede administrarse durante períodos más largos. Los regímenes de dosificación pueden incluir administraciones tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, cada dos días, dos veces a la semana, tres veces a la semana, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes o mensuales. Algunas configuraciones prevén cualquiera de los métodos antes descritos, en los que la dosificación deseada de IFN-α se administra en bolo por vía subcutánea al paciente una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, o mensualmente, o se administra por vía subcutánea al

paciente una vez al día por administración continua o sustancialmente continua, durante el tiempo deseado de tratamiento. En otras configuraciones, se puede practicar cualquiera de los métodos antes descritos en el que la dosis deseada de IFN-α pegilado (PEG-IFN-α) se administra en bolo al paciente por vía subcutánea una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, o mensualmente durante el tiempo deseado de tratamiento.

[0426] En otras configuraciones, un compuesto inhibidor de NS3 y un agonista Tipo II de receptores de interferón se administran conjuntamente en los métodos de tratamiento de las configuraciones. El agonista Tipo II de receptores de interferones adecuado para el uso aquí indicado incluye cualquier interferón-γ (IFN-γ).

[0427] Las dosis eficaces de IFN-γ oscilar desde alrededor de 0,5 μg/m^2 y alrededor de 500 μg/m^2, usualmente desde alrededor de 1,5 μg/m^2 hasta 200 μg/m^2, dependiendo de la talla del paciente. Esta actividad se basa en 10^6 unidades internacionales (U) por cada 50 μg de proteína. IFN-γ se puede administrar a diario, cada dos días, tres veces a la semana, o en forma sustancialmente continua o continua.

[0428] En configuraciones específicas de interés, se administra IFN-γ a una persona en una forma de dosificación única que oscila entre alrededor de 25 μg y alrededor de 500 μg, entre alrededor de 50 μg y alrededor de 400 μg, o entre alrededor de 100 μg y alrededor de 300 μg. En configuraciones particulares de interés, la dosis es de alrededor de 200 μg de IFN-γ. En muchas configuraciones de interés, se administra IFN-γ1b.

[0429] Cuando la dosificación es de 200 μg de IFN-γ por dosis, la cantidad de IFN-γ por peso corporal (suponiendo un intervalo de pesos corporales desde alrededor de 45 kg y alrededor de 135 kg) se encuentra entre alrededor de 4,4 μg de IFN-γ por kg de peso corporal y alrededor de 1,48 μg de IFN-γ por kg de peso corporal.

[0430] La superficie corporal de los sujetos por lo general oscila entre alrededor de 1,33 m^2 y alrededor de 2,50 m^2. Por lo tanto, en muchas configuraciones, una dosificación de IFN-γ oscila entre alrededor de 150 μg/m^2 y alrededor de 20 μg/m^2. Por ejemplo, una dosis de IFN-γ oscila entre alrededor de 20 μg/m^2 y alrededor de 30 μg/m^2, alrededor de 30 μg/m^2 y alrededor de 40 μg/m^2, entre alrededor de 40 μg/m^2 y alrededor de 50 μg/m^2, entre alrededor de 50 μg/m^2 y alrededor de 60 μg/m^2, entre alrededor de 60 μg/m^2 y alrededor de 70 μg/m^2, entre alrededor de 70 μg/m^2 y alrededor de 80 μg/m^2, entre alrededor de 80 μg/m^2 y alrededor de 90 μg/m^2, entre alrededor de 90 μg/m^2 y alrededor de 100 μg/m^2, entre alrededor de 100 μg/m^2 y alrededor de 110 μg/m^2, entre alrededor de 110 μg/m^2 y alrededor de 120 μg/m^2, entre alrededor de 120 μg/m^2 y alrededor de 130 μg/m^2, entre alrededor de 130 μg/m^2 y alrededor de 140 μg/m^2, o entre alrededor de 140 μg/m^2 y alrededor de 150 μg/m^2. En algunas configuraciones, el grupo de dosificación oscila entre alrededor de 25 μg/m^2 y alrededor de 100 μg/m^2. En otras

configuraciones, los grupos de dosificación oscila entre alrededor de 25 $\mu g/m^2$ y alrededor de 50 $\mu g/m^2$.

[0431] En algunas configuraciones, se administra un agonista Tipo I o a Tipo III de receptores de interferón en un primer régimen de dosificación, seguido por un segundo régimen de dosificación. El primer régimen de dosificación de un agonista Tipo I o Tipo III de receptores de interferón (también denominado "el régimen de inducción") por lo general incluye la administración de una dosificación mayor del agonista Tipo I o Tipo III de receptores de interferón. Por ejemplo, en el caso de Infergen® IFN-α consenso (CIFN), el primer régimen de dosificación contempla la administración de CIFN a alrededor de 9 μg, alrededor de 15 μg, alrededor de 18 μg, o alrededor de 27 μg. El primer régimen de dosificación puede comprender una sola dosificación o por lo menos dos o más dosificaciones. El primer régimen de dosificación del agonista Tipo I o Tipo III de receptores de interferón se puede administrar diariamente, cada dos días, tres veces a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, una vez al mes, en forma sustancialmente continua o en forma continua.

[0432] El primer régimen de dosificación del agonista Tipo I o Tipo III de receptores de interferón se administra durante un primer periodo, el cual puede ser de por lo menos alrededor de 4 semanas, de por lo menos alrededor de 8 semanas, o de por lo menos alrededor de 12 semanas.

[0433] El segundo régimen de dosificación del agonista Tipo I o Tipo III de receptores de interferón (también denominado "dosis de mantenimiento") por lo general comprende la administración de una cantidad menor del agonista Tipo I o Tipo III de receptores de interferón. Por ejemplo, en el caso de CIFN, el segundo régimen de dosificación comprende la administración de CIFN a una dosis de por lo menos alrededor de 3 μg, de por lo menos alrededor de 9 μg, de por lo menos alrededor de 15 μg, o de por lo menos alrededor de 18 μg. El segundo régimen de dosificación puede incluir una sola dosificación, o por lo menos dos o más dosificaciones.

[0434] El segundo régimen de dosificación del agonista Tipo I o Tipo III de receptores de interferón se puede administrar diariamente, cada dos días, tres veces a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, una vez al mes, en forma sustancialmente continua o en forma continua.

[0435] En algunas configuraciones, cuando se administra un régimen de dosificación de "inducción" o "mantenimiento" de un agonista Tipo I o Tipo III de receptores de interferón, se incluye una dosis de "preparación" de un agonista Tipo II de receptores de interferón (por ejemplo, IFN-γ). En estas configuraciones, se administra IFN-γ durante un período entre alrededor de 1 día y alrededor de 14 días, desde alrededor de 2 días y alrededor de 10 días, o

desde alrededor de 3 días y alrededor de 7 días, antes del inicio del tratamiento con el agonista Tipo I o Tipo III de receptores de interferón. Este período se conoce como la fase de "preparación".

[0436] En algunas de estas configuraciones, se continúa el tratamiento con el agonista Tipo II de receptores de interferón a lo largo de todo el período de tratamiento con agonista Tipo I o Tipo III de receptores de interferón. En otras configuraciones, se descontinúa el tratamiento con agonista Tipo II de receptores de interferón antes de finalizar el tratamiento con el agonista Tipo I o Tipo III de receptores de interferón. En estas configuraciones, la duración total del tratamiento con el agonista Tipo II de receptores de interferón (incluyendo la fase de "preparación") oscila entre alrededor de 2 días y alrededor de 30 días, desde alrededor de 4 días y alrededor de 25 días, desde alrededor de 8 días y alrededor de 20 días, desde alrededor de 10 días y alrededor de 18 días, o desde alrededor de 12 días y alrededor de 16 días. En otras configuraciones adicionales, el tratamiento con el agonista Tipo II de receptores de interferón se descontinúa una vez que se inicia el tratamiento con el agonista Tipo I o Tipo III de receptores de interferón.

[0437] En otras configuraciones, el agonista Tipo I o Tipo III de receptores de interferón se administra en un régimen de dosificación única. Por ejemplo, en el caso de CIFN, la dosis de CIFN por lo general se encuentra entre alrededor de 3 μg y alrededor de 15 μg, o entre alrededor de 9 μg y alrededor de 15 μg. La dosis de agonista Tipo I o Tipo III de receptores de interferón por lo general se administra diariamente, cada dos días, tres veces a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, una vez al mes, o en forma sustancialmente continua. La dosis del agonista Tipo I o Tipo III de receptores de interferón se administra durante un período que puede estar, por ejemplo, entre por lo menos alrededor de 24 semanas y por lo menos alrededor de 48 semanas, o mayor.

[0438] En algunas configuraciones, en las que se administra un régimen de una sola dosis de un agonista Tipo I o Tipo III de receptores de interferón, se incluye una dosis de "preparación" de un agonista Tipo II de receptores de interferón (por ejemplo, IFN-γ). En estas configuraciones, se administra IFN-γ durante un período que se extiende desde alrededor de 1 día y alrededor de 14 días, desde alrededor de 2 días y alrededor de 10 días, o desde alrededor de 3 días y alrededor de 7 días, antes del inicio del tratamiento con el agonista Tipo I o Tipo III de receptores de interferón. Este período se conoce como fase de "preparación". En algunas de estas configuraciones, el tratamiento con agonista Tipo II de receptores de interferón se mantiene durante todo el período de tratamiento con el agonista Tipo I o Tipo III de receptores de interferón. En otras configuraciones, el tratamiento con agonista Tipo II de receptores de interferón se descontinúa antes de que finalice el tratamiento con el agonista Tipo I o Tipo III de

receptores de interferón. En estas configuraciones, el tratamiento con el agonista Tipo II de receptores de interferón (incluyendo la fase de "preparación") tiene una duración total comprendida entre alrededor de 2 días y alrededor de 30 días, alrededor de 4 días y alrededor de 25 días, alrededor de 8 días y alrededor de 20 días, alrededor de 10 días y alrededor de 18 días, o alrededor de 12 días y alrededor de 16 días. En otras configuraciones adicionales, el tratamiento con el agonista Tipo II de receptores de interferón se descontinúa luego de que comienza el tratamiento con el agonista Tipo I o Tipo III de receptores de interferón.

[0439] En configuraciones adicionales, un compuesto inhibidor de NS3, un agonista Tipo I o Tipo III de receptores de interferón, y un agonista Tipo II de receptores de interferón se administran en conjunto durante el período deseado de tratamiento según los métodos descritos aquí. En algunas configuraciones, un compuesto inhibidor de NS3, un interferón-α, y un interferón-γ se administran en conjunto durante el período deseado de tratamiento según los métodos aquí descritos.

[0440] En algunas configuraciones, la invención prevé métodos que utilizan una cantidad de un agonista Tipo I o Tipo III de receptores de interferón, un agonista Tipo II de receptores de interferón y un compuesto inhibidor de NS3, eficaces para el tratamiento de un paciente con infección por VHC. Algunas configuraciones prevén métodos que emplean una cantidad eficaz de un IFN-α, IFN-γ y un compuesto inhibidor de NS3 en el tratamiento de un paciente con infección por VHC. Una de las configuraciones prevé un método que utiliza una cantidad eficaz de un IFN-α consenso, IFN-γ y un compuesto inhibidor de NS3 en el tratamiento de un paciente con infección por VHC.

[0441] En general, una cantidad eficaz de un interferón consenso (CIFN) e IFN-γ, adecuada para su uso en los métodos de las configuraciones, consiste en una relación de dosificación de 1 μg de CIFN: 10 μg de IFN-γ, en la que tanto CIFN como IFN-γ son especie no pegiladas y no glicosiladas.

[0442] En una de las configuraciones, la invención prevé cualquiera de los métodos ya descritos, modificado para utilizar en un paciente una cantidad eficaz de INFERGEN® IFN-α consenso e IFN-γ en el tratamiento de la infección por VHC, el cual comprende la administración al paciente por vía subcutánea de una dosificación de INFERGEN® que contiene una cantidad entre alrededor de 1 μg y alrededor de 30 μg de fármaco por dosis de INFERGEN®, una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, una vez al mes, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, en combinación con una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad entre alrededor de 10 μg y alrededor de 300 μg de fármaco por dosis de IFN-γ, administrada por vía subcutánea una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana,

dos veces a la semana, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, una vez al mes, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0443] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para utilizar en un paciente una cantidad eficaz de INFERGEN® IFN-α consenso e IFN-γ en el tratamiento de una infección viral, el cual consiste en administrar al paciente por vía subcutánea una dosificación de INFERGEN® que contiene una cantidad entre alrededor de 1 μg y alrededor de 9 μg de fármaco por dosis de INFERGEN®, una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, una vez al mes, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, en combinación con una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad entre alrededor de 10 μg y alrededor de 100 μg de fármaco por dosis de IFN-γ, administrada por vía subcutánea una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, una vez al mes, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0444] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para usar en un paciente una cantidad eficaz de INFERGEN® IFN-α consenso e IFN-γ en el tratamiento de una infección viral, el cual comprende administrar al paciente por vía subcutánea una dosificación de INFERGEN® que contiene una cantidad entre alrededor de 1 μg de fármaco por dosis de INFERGEN®, una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, una vez al mes, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, en combinación con una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad entre alrededor de 10 μg y alrededor de 50 μg de fármaco por dosis de IFN-γ, administrada por vía subcutánea una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, una vez al mes, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0445] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para usar en un paciente una cantidad eficaz de INFERGEN® IFN-α consenso e IFN-γ en el tratamiento de una infección viral, el cual comprende administrar al paciente por vía subcutánea una dosificación de INFERGEN® que contiene una cantidad entre alrededor de 9 μg de fármaco por dosis de INFERGEN®, una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, una vez al mes, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, en combinación con una

dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad entre alrededor de 90 μg y alrededor de 100 μg de fármaco por dosis de IFN-γ, administrada por vía subcutánea una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, una vez al mes, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0446] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para usar en un paciente una cantidad eficaz de INFERGEN® IFN-α consenso e IFN-γ en el tratamiento de una infección viral, el cual comprende administrar al paciente por vía subcutánea una dosificación de INFERGEN® que contiene una cantidad entre alrededor de 30 μg de fármaco por dosis de INFERGEN®, una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, una vez al mes, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, en combinación con una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad entre alrededor de 200 μg y alrededor de 300 μg de fármaco por dosis de IFN-γ, administrada por vía subcutánea una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, una vez al mes, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0447] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para usar en un paciente una cantidad eficaz de IFN-α consenso pegilado e IFN-γ en el tratamiento de una infección viral, el cual comprende administrar al paciente por vía subcutánea una dosificación de IFN-α consenso pegilado (PEG-CIFN) que contiene una cantidad entre alrededor de 4 μg y alrededor de 60 μg de peso de aminoácido de CIFN por dosis de PEG-CIFN, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, o mensualmente, en combinación con una dosificación total semanal de IFN-γ que contiene una cantidad entre alrededor de 30 μg y alrededor de 1.000 μg de fármaco por semana, en dosis divididas administradas por vía subcutánea una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, o administradas en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0448] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para usar en un paciente una cantidad eficaz de IFN-α consenso pegilado e IFN-γ en el tratamiento de una infección viral, el cual comprende administrar al paciente por vía subcutánea una dosificación de IFN-α consenso pegilado (PEG-CIFN) que contiene una cantidad entre alrededor de 18 μg y alrededor de 24 μg de peso de aminoácido de CIFN por dosis de PEG-CIFN, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, o mensualmente, en combinación con una dosificación semanal total de IFN-γ que contiene una cantidad entre

alrededor de 100 µg y alrededor de 300 µg de fármaco, en dosis divididas administradas por vía subcutánea una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, o en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0449] En general, una cantidad eficaz de IFN-α 2a o 2b o 2c e IFN-γ adecuada para su uso en los métodos de las configuraciones se administra con una relación de dosificación de 1 millón de Unidades (MU) de IFN-α 2a o 2b o 2c:30 µg de IFN-γ, en donde tanto el IFN-α 2a o 2b o 2c como el IFN-γ son especies no pegiladas y no glicosiladas.

[0450] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para usar en un paciente una cantidad eficaz de IFN-α 2a o 2b o 2c e IFN-γ en el tratamiento de una infección viral, el cual comprende administrar al paciente por vía subcutánea una dosificación de IFN-α 2a, 2b o 2c, que contiene una cantidad entre alrededor de 1 MU y alrededor de 20 MU de fármaco por dosis de IFN-α 2a, 2b o 2c, una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, en combinación con una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad entre alrededor de 30 µg y alrededor de 600 µg de fármaco por dosis de IFN-γ, administrada por vía subcutánea una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0451] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para usar en un paciente una cantidad eficaz de IFN-α 2a o 2b o 2c e IFN-γ en el tratamiento de una infección viral, la cual comprende administrar al paciente por vía subcutánea una dosificación de IFN-α 2a, 2b o 2c, que contiene una cantidad entre alrededor de 3 MU de fármaco por dosis de IFN-α 2a, 2b o 2c, una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, en combinación con una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad entre alrededor de 100 µg de fármaco por dosis de IFN-γ, administrada por vía subcutánea una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0452] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para usar en un paciente una cantidad eficaz de IFN-α 2a o 2b o 2c e IFN-γ en el tratamiento de una infección viral, el cual comprende administrar al paciente por vía subcutánea una dosificación de IFN-α 2a, 2b o 2c, que contiene una cantidad entre alrededor de 10 MU de fármaco por dosis de IFN-α 2a, 2b o 2c, una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, en

combinación con una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad entre alrededor de 300 μg de fármaco por dosis de IFN-γ, administrada por vía subcutánea una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0453] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para usar en un paciente una cantidad eficaz de PEGASYS® IFN-α2a pegilado e IFN-γ en el tratamiento de una infección viral, el cual comprende administrar al paciente por vía subcutánea una dosificación de PEGASYS® que contiene una cantidad entre alrededor de 90 μg y alrededor de 360 μg de fármaco por dosis of PEGASYS®, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, o mensualmente, en combinación con una dosificación semanal total de IFN-γ que contiene una cantidad entre alrededor de 30 μg y alrededor de 1.000 μg de fármaco por semana, administrada por vía subcutánea en dosis divididas una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, o dos veces a la semana, o administrada en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0454] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para usar en un paciente una cantidad eficaz de PEGASYS® IFN-α2a pegilado e IFN-γ en el tratamiento de una infección viral, el cual comprende administrar al paciente por vía subcutánea una dosificación de PEGASYS® que contiene una cantidad entre alrededor de 180 μg de fármaco por dosis of PEGASYS®, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, o mensualmente, en combinación con una dosificación semanal total de IFN-γ que contiene una cantidad entre alrededor de 100 μg y alrededor de 300 μg de fármaco por semana, administrada por vía subcutánea en dosis divididas una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, o dos veces a la semana, o administrada en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0455] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para usar en un paciente una cantidad eficaz de PEG-INTRON® IFN-α2b pegilado e IFN-γ en el tratamiento de una infección viral, el cual comprende administrar al paciente por vía subcutánea una dosificación de PEG-INTRON® que contiene una cantidad entre alrededor de 0,75 μg y alrededor de 3,0 μg de fármaco por kg de peso corporal por dosis de PEG-INTRON®, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, o mensualmente, en combinación con una dosificación semanal total de IFN-γ que contiene una cantidad entre alrededor de 30 μg y alrededor de 1.000 μg de fármaco por semana, administrada por vía subcutánea en dosis divididas una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, o dos veces a la semana, o

administrada en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0456] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para usar en un paciente una cantidad eficaz de PEG-INTRON® IFN-α2b pegilado e IFN-γ en el tratamiento de una infección viral, el cual comprende administrar al paciente por vía subcutánea una dosificación de PEG-INTRON® que contiene una cantidad entre alrededor de 1,5 μg de fármaco por kg de peso corporal por dosis de PEG-INTRON®, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, o mensualmente, en combinación con una dosificación semanal total de IFN-γ que contiene una cantidad entre alrededor de 100 μg y alrededor de 300 μg de fármaco por semana, administrada por vía subcutánea en dosis divididas una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, o dos veces a la semana, o administrada en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0457] Una de las configuraciones prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para incluir la administración en una persona con infección por VHC de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 μg de INFERGEN® IFN-α consenso, administrado por vía subcutánea una vez al día o tres veces a la semana, y ribavirina administrada por vía oral una vez al día, teniendo la terapia una duración de 48 semanas. En esta configuración, se administra ribavirina en una cantidad de 1.000 mg a pacientes con un peso inferior a 75 kg, y 1.200 mg a personas con un peso de 75 kg o más.

[0458] Una de las configuraciones prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para incluir la administración a una persona con infección por VHC de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 μg de INFERGEN® IFN-α consenso, administrado por vía subcutánea una vez al día o tres veces a la semana; 50 μg de Actimmune® IFN-γ1b humano administrado por vía subcutánea tres veces a la semana; y ribavirina administrada por vía oral una vez al día, teniendo la terapia una duración de 48 semanas. En esta configuración, se administra ribavirina en una cantidad de 1.000 mg a pacientes con un peso inferior a 75 kg, y 1.200 mg a personas con un peso de 75 kg o más.

[0459] Una de las configuraciones prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para incluir la administración a una persona con infección por VHC de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 μg de INFERGEN® IFN-α consenso administrado por vía subcutánea una vez al día o tres veces a la semana; 100 μg de Actimmune® IFN-γ1b humano administrado por vía subcutánea tres veces a la semana; y ribavirina administrada por vía oral una vez al día, teniendo la terapia una duración de 48

semanas. En esta configuración, se administra ribavirina en una cantidad de 1.000 mg a pacientes con un peso inferior a 75 kg, y 1.200 mg a personas con un peso de 75 kg o más.

[0460] Una de las configuraciones prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para incluir la administración a una persona con infección por VHC de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 μg de INFERGEN® IFN-α consenso administrado por vía subcutánea una vez al día o tres veces a la semana; y 50 μg de Actimmune® IFN-γ1b humano administrado por vía subcutánea tres veces a la semana, teniendo la terapia una duración de 48 semanas.

[0461] Una de las configuraciones prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para incluir la administración a una persona con infección por VHC de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 μg de INFERGEN® IFN-α consenso administrado por vía subcutánea una vez al día o tres veces a la semana; y 100 μg de Actimmune® IFN-γ1b humano administrado por vía subcutánea tres veces a la semana, teniendo la terapia una duración de 48 semanas.

[0462] Una de las configuraciones prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para incluir la administración a una persona con infección por VHC de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 μg de INFERGEN® IFN-α consenso administrado por vía subcutánea una vez al día o tres veces a la semana; 25 μg de Actimmune® IFN-γ1b humano administrado por vía subcutánea tres veces a la semana; y ribavirina administrada por vía oral una vez al día, teniendo la terapia una duración de 48 semanas. En esta configuración, se administra ribavirina en una cantidad de 1.000 mg a pacientes con un peso inferior a 75 kg, y 1.200 mg a personas con un peso de 75 kg o más.

[0463] Una de las configuraciones prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para incluir la administración a una persona con infección por VHC de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 μg de INFERGEN® IFN-α consenso administrado por vía subcutánea una vez al día o tres veces a la semana; 200 μg de Actimmune® IFN-γ1b humano administrado por vía subcutánea tres veces a la semana; y ribavirina administrada por vía oral una vez al día, teniendo la terapia una duración de 48 semanas. En esta configuración, se administra ribavirina en una cantidad de 1.000 mg a pacientes con un peso inferior a 75 kg, y 1.200 mg a personas con un peso de 75 kg o más.

[0464] Una de las configuraciones prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para incluir la administración a una persona con infección por VHC de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 μg de INFERGEN® IFN-α consenso administrado por vía subcutánea una vez al día o tres veces a la semana; y 25 μg de

Actimmune® IFN-γ1b humano administrado por vía subcutánea tres veces a la semana, teniendo la terapia una duración de 48 semanas.

[0465] Una de las configuraciones prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para incluir la administración a una persona con infección por VHC de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 μg de INFERGEN® IFN-α consenso administrado por vía subcutánea una vez al día o tres veces a la semana; y 200 μg de Actimmune® IFN-γ1b humano administrado por vía subcutánea tres veces a la semana, teniendo la terapia una duración de 48 semanas.

[0466] Una de las configuraciones prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para incluir la administración a una persona con infección por VHC de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 100 μg de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) administrado por vía subcutánea cada 10 días o una vez a la semana, y ribavirina administrada por vía oral una vez al día, teniendo la terapia una duración de 48 semanas. En esta configuración, se administra ribavirina en una cantidad de 1.000 mg a pacientes con un peso inferior a 75 kg, y 1.200 mg a personas con un peso de 75 kg o más.

[0467] Una de las configuraciones prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para incluir la administración a una persona con infección por VHC de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 100 μg de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) administrado por vía subcutánea cada 10 días o una vez a la semana; 50 μg de Actimmune® IFN-γ1b humano administrado por vía subcutánea tres veces a la semana; y ribavirina administrada por vía oral una vez al día, teniendo la terapia una duración de 48 semanas. En esta configuración, se administra ribavirina en una cantidad de 1.000 mg a pacientes con un peso inferior a 75 kg, y 1.200 mg a personas con un peso de 75 kg o más.

[0468] Una de las configuraciones prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para incluir la administración a una persona con infección por VHC de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 100 μg de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) administrado por vía subcutánea cada 10 días o una vez a la semana; 100 μg de Actimmune® IFN-γ1b humano administrado por vía subcutánea tres veces a la semana; y ribavirina administrada por vía oral una vez al día, teniendo la terapia una duración de 48 semanas. En esta configuración, se administra ribavirina en una cantidad de 1.000 mg a pacientes con un peso inferior a 75 kg, y 1.200 mg a personas con un peso de 75 kg o más.

[0469] Una de las configuraciones prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para incluir la administración a una persona con infección por VHC de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 100 μg de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) administrado por vía subcutánea cada 10 días o una vez a la semana; y 50 μg de

Actimmune® IFN-γ1b humano administrado por vía subcutánea tres veces a la semana, teniendo la terapia una duración de 48 semanas.

[0470] Una de las configuraciones prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para incluir la administración a una persona con infección por VHC de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 100 μg de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) administrado por vía subcutánea cada 10 días o una vez a la semana; y 100 μg de Actimmune® IFN-γ1b humano administrado por vía subcutánea tres veces a la semana, teniendo la terapia una duración de 48 semanas.

[0471] Una de las configuraciones prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para incluir la administración a una persona con infección por VHC de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 150 μg de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) administrado por vía subcutánea cada 10 días o una vez a la semana, y ribavirina administrada por vía oral una vez al día, teniendo la terapia una duración de 48 semanas. En esta configuración, se administra ribavirina en una cantidad de 1.000 mg a pacientes con un peso inferior a 75 kg, y 1.200 mg a personas con un peso de 75 kg o más.

[0472] Una de las configuraciones prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para incluir la administración a una persona con infección por VHC de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 150 μg de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) administrado por vía subcutánea cada 10 días o una vez a la semana; 50 μg de Actimmune® IFN-γ1b humano administrado por vía subcutánea tres veces a la semana; y ribavirina administrada por vía oral una vez al día, teniendo la terapia una duración de 48 semanas. En esta configuración, se administra ribavirina en una cantidad de 1.000 mg a pacientes con un peso inferior a 75 kg, y 1.200 mg a personas con un peso de 75 kg o más.

[0473] Una de las configuraciones prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para incluir la administración a una persona con infección por VHC de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 150 μg de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) administrado por vía subcutánea cada 10 días o una vez a la semana; 100 μg de Actimmune® IFN-γ1b humano administrado por vía subcutánea tres veces a la semana; y ribavirina administrada por vía oral una vez al día, teniendo la terapia una duración de 48 semanas. En esta configuración, se administra ribavirina en una cantidad de 1.000 mg a pacientes con un peso inferior a 75 kg, y 1.200 mg a personas con un peso de 75 kg o más.

[0474] Una de las configuraciones prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para incluir la administración a una persona con infección por VHC de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 150 μg de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) administrado por vía subcutánea cada 10 días o una vez a la semana; y 50 μg de

Actimmune® IFN-γ1b humano administrado por vía subcutánea tres veces a la semana, teniendo la terapia una duración de 48 semanas.

[0475] Una de las configuraciones prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para incluir la administración a una persona con infección por VHC de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 150 µg de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) administrado por vía subcutánea cada 10 días o una vez a la semana; y 100 µg de Actimmune® IFN-γ1b humano administrado por vía subcutánea tres veces a la semana, teniendo la terapia una duración de 48 semanas.

[0476] Una de las configuraciones prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para incluir la administración a una persona con infección por VHC de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 200 µg de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) administrado por vía subcutánea cada 10 días o una vez a la semana, y ribavirina administrada por vía oral una vez al día, teniendo la terapia una duración de 48 semanas. En esta configuración, se administra ribavirina en una cantidad de 1.000 mg a pacientes con un peso inferior a 75 kg, y 1.200 mg a personas con un peso de 75 kg o más.

[0477] Una de las configuraciones prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para incluir la administración a una persona con infección por VHC de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 200 µg de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) administrado por vía subcutánea cada 10 días o una vez a la semana; 50 µg de Actimmune® IFN-γ1b humano administrado por vía subcutánea tres veces a la semana; y ribavirina administrada por vía oral una vez al día, teniendo la terapia una duración de 48 semanas. En esta configuración, se administra ribavirina en una cantidad de 1.000 mg a pacientes con un peso inferior a 75 kg, y 1.200 mg a personas con un peso de 75 kg o más.

[0478] Una de las configuraciones prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para incluir la administración a una persona con infección por VHC de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 200 µg de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) administrado por vía subcutánea cada 10 días o una vez a la semana; 100 µg de Actimmune® IFN-γ1b humano administrado por vía subcutánea tres veces a la semana; y ribavirina administrada por vía oral una vez al día, teniendo la terapia una duración de 48 semanas. En esta configuración, se administra ribavirina en una cantidad de 1.000 mg a pacientes con un peso inferior a 75 kg, y 1.200 mg a personas con un peso de 75 kg o más.

[0479] Una de las configuraciones prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para incluir la administración a una persona con infección por VHC de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 200 µg de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) administrado por vía subcutánea cada 10 días o una vez a la semana; y 50 µg de

Actimmune® IFN-γ1b humano administrado por vía subcutánea tres veces a la semana, teniendo la terapia una duración de 48 semanas.

[0480] Una de las configuraciones prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para incluir la administración a una persona con infección por VHC de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 200 µg de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) administrado por vía subcutánea cada 10 días o una vez a la semana; y 100 µg de Actimmune® IFN-γ1b humano administrado por vía subcutánea tres veces a la semana, teniendo la terapia una duración de 48 semanas.

[0481] Cualquiera de los métodos antes descritos que incluya la administración de un inhibidor de NS3, un agonista Tipo I de receptores de interferón (por ejemplo, un IFN-α), y un agonista Tipo II de receptores de interferón (por ejemplo, un IFN-γ), se puede ampliar por medio de la administración de una cantidad eficaz de un antagonista del FNT-α (por ejemplo, un antagonista del FNT-α que no sea pirfenidona o un análogo de la pirfenidona). Por ejemplo, entre los antagonistas no limitantes del FNT-α que sean adecuados para su uso en este tipo de terapias de combinación se encuentran ENBREL®, REMICADE® y HUMIRA™.

[0482] Una de las configuraciones prevé un método que utiliza una cantidad eficaz de ENBREL®; una cantidad eficaz de IFN-α; una cantidad eficaz de IFN-γ; y una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3 en el tratamiento de un paciente con infección por VHC, el cual comprende administrar al paciente por vía subcutánea una dosificación de ENBREL®, que contiene una cantidad que oscila entre alrededor de 0,1 µg y alrededor de 23 mg por dosis, entre alrededor de 0,1 µg y alrededor de 1 µg, entre alrededor de 1 µg y alrededor de 10 µg, entre alrededor de 10 µg y alrededor de 100 µg, entre alrededor de 100 µg y alrededor de 1 mg, entre alrededor de 1 mg y alrededor de 5 mg, entre alrededor de 5 mg y alrededor de 10 mg, entre alrededor de 10 mg y alrededor de 15 mg, entre alrededor de 15 mg y alrededor de 20 mg, o entre alrededor de 20 mg y alrededor de 23 mg de ENBREL®, una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, una vez al mes, o una vez cada dos meses, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento.

[0483] Una de las configuraciones prevé un método que utiliza una cantidad eficaz de REMICADE®, una cantidad eficaz de IFN-α; una cantidad eficaz de IFN-γ; y una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3 en el tratamiento de un paciente con infección por VHC, el cual comprende administrar al paciente por vía subcutánea una dosificación de REMICADE® que contiene una cantidad que oscila entre alrededor de 0,1 mg/kg y alrededor de 4,5 mg/kg, desde alrededor de 0,1 mg/kg y alrededor de 0,5 mg/kg, desde alrededor de 0,5 mg/kg y alrededor de 1,0 mg/kg, desde alrededor de 1,0 mg/kg y alrededor de 1,5 mg/kg, desde alrededor de 1,5

mg/kg y alrededor de 2,0 mg/kg, desde alrededor de 2,0 mg/kg y alrededor de 2,5 mg/kg, desde alrededor de 2,5 mg/kg y alrededor de 3,0 mg/kg, desde alrededor de 3,0 mg/kg y alrededor de 3,5 mg/kg, desde alrededor de 3,5 mg/kg y alrededor de 4,0 mg/kg, o desde alrededor de 4,0 mg/kg y alrededor de 4,5 mg/kg por dosis of REMICADE®, una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, una vez al mes, o una vez cada dos meses, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento.

[0484] Una de las configuraciones prevé un método que utiliza una cantidad eficaz de HUMIRA™, una cantidad eficaz de IFN-α; una cantidad eficaz de IFN-γ; y una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3 en el tratamiento de un paciente con infección por VHC, el cual comprende administrar al paciente por vía subcutánea una dosificación de HUMIRA™ que contiene una cantidad que oscila entre alrededor de 0,1 μg y alrededor de 35 mg, entre alrededor de 0,1 μg y alrededor de 1 μg, entre alrededor de 1 μg y alrededor de 10 μg, entre alrededor de 10 μg y alrededor de 100 μg, entre alrededor de 100 μg y alrededor de 1 mg, entre alrededor de 1 mg y alrededor de 5 mg, entre alrededor de 5 mg y alrededor de 10 mg, entre alrededor de 10 mg y alrededor de 15 mg, entre alrededor de 15 mg y alrededor de 20 mg, entre alrededor de 20 mg y alrededor de 25 mg, entre alrededor de 25 mg y alrededor de 30 mg, o entre alrededor de 30 mg y alrededor de 35 mg por dosis de HUMIRA™, una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, una vez al mes, o una vez cada dos meses, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento.

Terapias de combinación con pirfenidona

[0485] En muchas configuraciones, los métodos prevén una terapia de combinación que contemple la administración de un compuesto inhibidor de NS3 como ya se describió, y una cantidad eficaz de pirfenidona o un análogo de la pirfenidona. En algunas configuraciones, un compuesto inhibidor de NS3, uno o más agonistas de receptores de interferón(s), y pirfenidona o un análogo de pirfenidona se administran conjuntamente en los métodos de tratamiento de las configuraciones. En ciertas configuraciones, se administran conjuntamente un compuesto inhibidor de NS3, un agonista Tipo I de receptores de interferón y pirfenidona (o un análogo de la pirfenidona). En otras configuraciones, se administran conjuntamente un compuesto inhibidor de NS3, un agonista Tipo I de receptores de interferón, un agonista Tipo II de receptores de interferón y pirfenidona (o un análogo de la pirfenidona). Un agonista Tipo I de receptores de interferones adecuado para ser usado tal como aquí se describe incluye cualquier IFN-α, por ejemplo interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfacon-1 y IFN-α pegilados, tales como peginterferón alfa-2a, peginterferón alfa-2b e interferones consenso pegilados, tales como

interferón consenso monopegilado (30 kD, lineal). Un agonista Tipo II de receptores de interferones adecuado para el uso aquí descrito puede ser cualquier interferón-γ.

[0486] Pirfenidona o un análogo de la pirfenidona se pueden administrar una vez al mes, dos veces al mes, tres veces al mes, una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana, cinco veces a la semana, seis veces a la semana, diariamente, o en dosis diarias divididas que van desde una vez al día hasta 5 veces al día durante un período que se extiende desde alrededor de un día y alrededor de una semana, desde alrededor de dos semanas y alrededor de cuatro semanas, desde alrededor de un mes y alrededor de dos meses, desde alrededor de dos meses y alrededor de cuatro meses, desde alrededor de cuatro meses y alrededor de seis meses, desde alrededor de seis meses y alrededor de ocho meses, desde alrededor de ocho meses y alrededor de 1 año, desde alrededor de 1 año y alrededor de 2 años, o desde alrededor de 2 años y alrededor de 4 años, o más.

[0487] Las dosis eficaces de pirfenidona o un análogo de pirfenidona específico incluyen una dosificación basada en el peso que oscila entre alrededor de 5 mg/kg/día y alrededor de 125 mg/kg/día, o una dosificación fija de alrededor de 400 mg y alrededor de 3600 mg diarios, o de alrededor de 800 mg y alrededor de 2400 mg diarios, o de alrededor de 1.000 mg y alrededor de 1800 mg diarios, o de alrededor de 1.200 mg y alrededor de 1600 mg diarios, administradas por vía oral en una a cinco dosis divididas por día. Otras dosis y formulaciones de pirfenidona y de análogos de pirfenidona específicos, adecuados para el uso en el tratamiento de enfermedades fibróticas, se describen en las patentes estadounidenses N° 5.310.562; 5.518.729; 5.716.632 y 6.090.822.

[0488] Una de las configuraciones prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado de modo tal que incluya administrar conjuntamente al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de pirfenidona o un análogo de la pirfenidona durante todo el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Terapias de combinación con antagonistas del FNT-α

[0489] En muchas configuraciones, los métodos prevén una terapia de combinación que contemple la administración de una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de NS3 como el ya descrito y una cantidad eficaz de antagonista del FNT-α, en terapia de combinación para el tratamiento de una infección por VHC.

[0490] Las dosis eficaces de un antagonista del FNT-α oscilan entre 0,1 μg y 40 mg por dosis, por ejemplo, entre alrededor de 0,1 μg y alrededor de 0,5 μg por dosis, entre alrededor de 0,5 μg y alrededor de 1,0 μg por dosis, entre alrededor de 1,0 μg por dosis y alrededor de 5,0 μg por dosis, entre alrededor de 5,0 μg y alrededor de 10 μg por dosis, entre alrededor de 10 μg y alrededor de 20 μg por dosis, entre alrededor de 20 μg por dosis y alrededor de 30 μg por

dosis, entre alrededor de 30 µg por dosis y alrededor de 40 µg por dosis, entre alrededor de 40 µg por dosis y alrededor de 50 µg por dosis, entre alrededor de 50 µg por dosis y alrededor de 60 µg por dosis, entre alrededor de 60 µg por dosis y alrededor de 70 µg por dosis, entre alrededor de 70 µg y alrededor de 80 µg por dosis, entre alrededor de 80 µg por dosis y alrededor de 100 µg por dosis, entre alrededor de 100 µg y alrededor de 150 µg por dosis, entre alrededor de 150 µg y alrededor de 200 µg por dosis, entre alrededor de 200 µg por dosis y alrededor de 250 µg por dosis, entre alrededor de 250 µg y alrededor de 300 µg por dosis, entre alrededor de 300 µg y alrededor de 400 µg por dosis, entre alrededor de 400 µg y alrededor de 500 µg por dosis, entre alrededor de 500 µg y alrededor de 600 µg por dosis, entre alrededor de 600 µg y alrededor de 700 µg por dosis, entre alrededor de 700 µg y alrededor de 800 µg por dosis, entre alrededor de 800 µg y alrededor de 900 µg por dosis, entre alrededor de 900 µg y alrededor de 1.000 µg por dosis, entre alrededor de 1 mg y alrededor de 10 mg por dosis, entre alrededor de 10 mg y alrededor de 15 mg por dosis, entre alrededor de 15 mg y alrededor de 20 mg por dosis, entre alrededor de 20 mg y alrededor de 25 mg por dosis, entre alrededor de 25 mg y alrededor de 30 mg por dosis, entre alrededor de 30 mg y alrededor de 35 mg por dosis, o entre alrededor de 35 mg y alrededor de 40 mg por dosis.

[0491] En algunas configuraciones, las dosis eficaces de un antagonista del FNT-α se expresan como mg/kg de peso corporal. En estas configuraciones, las dosis eficaces de un antagonista del FNT-α se encuentran entre alrededor de 0,1 mg/kg de peso corporal y alrededor de 10 mg/kg de peso corporal, por ejemplo, entre alrededor de 0,1 mg/kg de peso corporal y alrededor de 0,5 mg/kg de peso corporal, entre alrededor de 0,5 mg/kg de peso corporal y alrededor de 1,0 mg/kg de peso corporal, entre alrededor de 1,0 mg/kg de peso corporal y alrededor de 2,5 mg/kg de peso corporal, entre alrededor de 2,5 mg/kg de peso corporal y alrededor de 5,0 mg/kg de peso corporal, entre alrededor de 5,0 mg/kg de peso corporal y alrededor de 7,5 mg/kg de peso corporal, o entre alrededor de 7,5 mg/kg de peso corporal y alrededor de 10 mg/kg de peso corporal.

[0492] En muchas configuraciones, se administra un antagonista del FNT-α por un período de alrededor de 1 a siete días, o alrededor de 1 a 2 semanas, o alrededor de 2 a 3 semanas, o alrededor de 3 a 4 semanas, o alrededor de 1 a 2 meses, o alrededor de 3 a 4 meses, o alrededor de 4 a 6 meses, o alrededor de 6 a 8 meses, o alrededor de 8 a 12 meses, o por lo menos un año, y puede administrarse durante períodos más largos. El antagonista del FNT-α se puede administrar tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, cada dos días, dos veces a la semana, tres veces a la semana, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, una vez al mes, en forma sustancialmente continua, o en forma continua.

[0493] En muchas configuraciones, se administran dosis múltiples de un antagonista del FNT-α. Por ejemplo, se administra un antagonista del FNT-α una vez al mes, dos veces al mes, tres veces al mes, cada dos semanas, una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana, cinco veces a la semana, seis veces a la semana, cada dos días (cada dos días), diariamente (una vez al día), dos veces al día o tres veces al día, en forma sustancialmente continua, o en forma continua, durante un período que se extiende desde alrededor de un día y alrededor de una semana, desde alrededor de dos semanas y alrededor de cuatro semanas, desde alrededor de un mes y alrededor de dos meses, desde alrededor de dos meses y alrededor de cuatro meses, desde alrededor de cuatro meses y alrededor de seis meses, desde alrededor de seis meses y alrededor de ocho meses, desde alrededor de ocho meses y alrededor de 1 año, desde alrededor de 1 año y alrededor de 2 años, o desde alrededor de 2 años y alrededor de 4 años, o más.

[0494] Por lo general, un antagonista del FNT-α y un inhibidor de NS3 se administran en formulaciones separadas. Un antagonista del FNT-α y un inhibidor de NS3 se pueden administrar en forma sustancialmente simultánea o con una diferencia de alrededor de 30 minutos, alrededor de 1 hora, alrededor de 2 horas, alrededor de 4 horas, alrededor de 8 horas, alrededor de 16 horas, alrededor de 24 horas, alrededor de 36 horas, alrededor de 72 horas, alrededor de 4 días, alrededor de 7 días o alrededor de 2 semanas.

[0495] Una de las configuraciones prevé un método que utiliza una cantidad eficaz de un antagonista del FNT-α y una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3 en el tratamiento de un paciente con infección por VHC, el cual comprende administrar al paciente por vía subcutánea una dosificación de un antagonista del FNT-α que contiene una cantidad que oscila entre alrededor de 0,1 μg y alrededor de 40 mg por dosis de un antagonista del FNT-α, una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana o dos veces a la semana, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0496] Una de las configuraciones prevé un método que utiliza una cantidad eficaz de ENBREL® y una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3 en el tratamiento de un paciente con infección por VHC, el cual comprende administrar al paciente por vía subcutánea una dosificación de ENBREL® que contiene una cantidad que oscila entre alrededor de 0,1 μg y alrededor de 23 mg por dosis, entre alrededor de 0,1 μg y alrededor de 1 μg, entre alrededor de 1 μg y alrededor de 10 μg, entre alrededor de 10 μg y alrededor de 100 μg, entre alrededor de 100 μg y alrededor de 1 mg, entre alrededor de 1 mg y alrededor de 5 mg, entre alrededor de 5 mg y alrededor de 10 mg, entre alrededor de 10 mg y alrededor de 15 mg, entre alrededor de 15 mg y alrededor de 20 mg, o entre alrededor de 20 mg y alrededor de 23 mg de ENBREL®, una vez al

día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, una vez al mes, o una vez cada dos meses, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0497] Una de las configuraciones prevé un método que utiliza una cantidad eficaz de REMICADE® y una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3 en el tratamiento de un paciente con infección por VHC, que comprende administrar al paciente por vía subcutánea una dosificación de REMICADE® que contiene una cantidad que oscila entre alrededor de 0,1 mg/kg y alrededor de 4,5 mg/kg, desde alrededor de 0,1 mg/kg y alrededor de 0,5 mg/kg, desde alrededor de 0,5 mg/kg y alrededor de 1,0 mg/kg, desde alrededor de 1,0 mg/kg y alrededor de 1,5 mg/kg, desde alrededor de 1,5 mg/kg y alrededor de 2,0 mg/kg, desde alrededor de 2,0 mg/kg y alrededor de 2,5 mg/kg, desde alrededor de 2,5 mg/kg y alrededor de 3,0 mg/kg, desde alrededor de 3,0 mg/kg y alrededor de 3,5 mg/kg, desde alrededor de 3,5 mg/kg y alrededor de 4,0 mg/kg, o desde alrededor de 4,0 mg/kg y alrededor de 4,5 mg/kg por dosis of REMICADE®, una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, una vez al mes, o una vez cada dos meses, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0498] Una de las configuraciones prevé un método que utiliza una cantidad eficaz de HUMIRA™ y una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3 en el tratamiento de un paciente con infección por VHC, que comprende administrar al paciente por vía subcutánea una dosificación de HUMIRA™ que contiene una cantidad que oscila entre alrededor de 0,1 μg y alrededor de 35 mg, entre alrededor de 0,1 μg y alrededor de 1 μg, entre alrededor de 1 μg y alrededor de 10 μg, entre alrededor de 10 μg y alrededor de 100 μg, entre alrededor de 100 μg y alrededor de 1 mg, entre alrededor de 1 mg y alrededor de 5 mg, entre alrededor de 5 mg y alrededor de 10 mg, entre alrededor de 10 mg y alrededor de 15 mg, entre alrededor de 15 mg y alrededor de 20 mg, entre alrededor de 20 mg y alrededor de 25 mg, entre alrededor de 25 mg y alrededor de 30 mg, o entre alrededor de 30 mg y alrededor de 35 mg por dosis of a HUMIRA™, una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, una vez al mes, o una vez cada dos meses, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Terapias de combinación con timosina-α

[0499] En muchas configuraciones, los métodos prevén una terapia de combinación que contemple la administración de una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de NS3 como

ya se describió, y una cantidad eficaz de timosina-α, en terapia de combinación para el tratamiento de una infección por VHC.

[0500] Las dosis eficaces de timosina-α oscilan entre alrededor de 0,5 mg y alrededor de 5 mg, por ejemplo, entre alrededor de 0,5 mg y alrededor de 1,0 mg, entre alrededor de 1,0 mg y alrededor de 1,5 mg, entre alrededor de 1,5 mg y alrededor de 2,0 mg, entre alrededor de 2,0 mg y alrededor de 2,5 mg, entre alrededor de 2,5 mg y alrededor de 3,0 mg, entre alrededor de 3,0 mg y alrededor de 3,5 mg, entre alrededor de 3,5 mg y alrededor de 4,0 mg, entre alrededor de 4,0 mg y alrededor de 4,5 mg, o entre alrededor de 4,5 mg y alrededor de 5,0 mg. En configuraciones particulares, la timosina-α se administra en dosificaciones que contienen una cantidad de 1,0 mg o 1,6 mg.

[0501] Una de las configuraciones prevé un método que utiliza una cantidad eficaz de ZADAXIN™ timosina-α y una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3 en el tratamiento de un paciente con infección por VHC, el cual comprende administrar al paciente por vía subcutánea una dosificación de ZADAXIN™ que contiene una cantidad que oscila entre alrededor de 1,0 mg y alrededor de 1,6 mg por dosis, dos veces a la semana, durante el período deseado de tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3.

Terapias de combinación con un antagonista del FNT-α y un interferón

[0502] Algunas configuraciones prevén un método para tratar una infección por VHC en una persona con infección por VHC, el cual comprende la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3, una cantidad eficaz de un antagonista del FNT-α y una cantidad eficaz de uno o más interferones.

[0503] Una de las configuraciones prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para usar una cantidad eficaz de IFN-γ y una cantidad eficaz de un antagonista del FNT-α en el tratamiento de un paciente con infección por VHC, el cual comprende administrar al paciente por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad entre alrededor de 10 μg y alrededor de 300 μg de fármaco por dosis de IFN-γ, una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, una vez al mes, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, en combinación con una dosificación de un antagonista del FNT-α que contiene una cantidad que oscila entre alrededor de 0,1 μg y alrededor de 40 mg por dosis de un antagonista del FNT-α, administrada por vía subcutánea una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, o dos veces a la semana, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0504] Una de las configuraciones prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para usar una cantidad eficaz de IFN-γ y una cantidad eficaz de un antagonista del

FNT-α en el tratamiento de un paciente con infección por VHC, el cual comprende administrar al paciente por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad entre alrededor de 10 μg y alrededor de 100 μg de fármaco por dosis de IFN-γ, una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, una vez al mes, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, en combinación con una dosificación de un antagonista del FNT-α que contiene una cantidad que oscila entre alrededor de 0,1 μg y alrededor de 40 mg por dosis de un antagonista del FNT-α, administrada por vía subcutánea una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, o dos veces a la semana, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0505] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para usar una cantidad eficaz de IFN-γ y una cantidad eficaz de un antagonista del FNT-α en el tratamiento de un paciente con una infección viral el cual comprende administrar al paciente una dosificación semanal total de IFN-γ que contiene una cantidad entre alrededor de 30 μg y alrededor de 1.000 μg de fármaco por semana en dosis divididas administradas por vía subcutánea una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, o administradas en forma sustancialmente continua o en forma continua, en combinación con una dosificación de un antagonista del FNT-α que contiene una cantidad que oscila entre alrededor de 0,1 μg y alrededor de 40 mg por dosis de un antagonista del FNT-α, administrada por vía subcutánea una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, o dos veces a la semana, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0506] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para usar una cantidad eficaz de IFN-γ y una cantidad eficaz de un antagonista del FNT-α en el tratamiento de un paciente con una infección viral, el cual comprende administrar al paciente una dosificación semanal total de IFN-γ, que contiene una cantidad entre alrededor de 100 μg y alrededor de 300 μg de fármaco, por semana en dosis divididas administradas por vía subcutánea una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, o administradas en forma sustancialmente continua o en forma continua, en combinación con una dosificación de un antagonista del FNT-α que contiene una cantidad que oscila entre alrededor de 0,1 μg y alrededor de 40 mg por dosis de un antagonista del FNT-α, administrada por vía subcutánea una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, o dos veces a la semana, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0507] Una de las configuraciones prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para usar una cantidad eficaz de INFERGEN® IFN-α consenso y un antagonista del FNT-α en el tratamiento de un paciente con infección por VHC, el cual comprende administrar al paciente por vía subcutánea una dosificación de INFERGEN® que contiene una cantidad entre alrededor de 1 μg y alrededor de 30 μg de fármaco por dosis de INFERGEN®, una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, una vez al mes, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, en combinación con una dosificación de un antagonista del FNT-α que contiene una cantidad que oscila entre alrededor de 0,1 μg y alrededor de 40 mg por dosis de un antagonista del FNT-α, administrada por vía subcutánea una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, o dos veces a la semana, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0508] Una de las configuraciones prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para usar una cantidad eficaz de INFERGEN® IFN-α consenso y un antagonista del FNT-α en el tratamiento de un paciente con infección por VHC, el cual comprende administrar por vía subcutánea al paciente una dosificación de INFERGEN® que contiene una cantidad entre alrededor de 1 μg y alrededor de 9 μg de fármaco por dosis de INFERGEN®, una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, una vez al mes, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, en combinación con una dosificación de un antagonista del FNT-α que contiene una cantidad que oscila entre alrededor de 0,1 μg y alrededor de 40 mg por dosis de un antagonista del FNT-α, administrada por vía subcutánea una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, o dos veces a la semana, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0509] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para usar una cantidad eficaz de IFN-α consenso pegilado y una cantidad eficaz de un antagonista del FNT-α en el tratamiento de un paciente con una infección viral, el cual comprende administrar al paciente por vía subcutánea una dosificación de IFN-α consenso pegilado (PEG-CIFN) que contiene una cantidad entre alrededor de 4 μg y alrededor de 60 μg de peso de aminoácido de CIFN por dosis de PEG-CIFN, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, o mensualmente, en combinación con una dosificación de un antagonista del FNT-α que contiene una cantidad que oscila entre alrededor de 0,1 μg y alrededor de 40 mg por dosis de un antagonista del FNT-α, administrada por vía subcutánea una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, o dos veces a la semana, o por día en forma sustancialmente

continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0510] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para usar una cantidad eficaz de IFN-α consenso pegilado y una cantidad eficaz de un antagonista del FNT-α en el tratamiento de un paciente con una infección viral, el cual comprende administrar al paciente por vía subcutánea una dosificación de IFN-α consenso pegilado (PEG-CIFN), que contiene una cantidad entre alrededor de 18 μg y alrededor de 24 μg de peso de aminoácido de CIFN por dosis de PEG-CIFN, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, o mensualmente, en combinación con una dosificación de un antagonista del FNT-α que contiene una cantidad que oscila entre alrededor de 0,1 μg y alrededor de 40 mg por dosis de un antagonista del FNT-α, administrada por vía subcutánea una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, o dos veces a la semana, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0511] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para usar una cantidad eficaz de IFN-α 2a o 2b o 2c y una cantidad eficaz de un antagonista del FNT-α en el tratamiento de un paciente con una infección viral, el cual comprende administrar al paciente por vía subcutánea una dosificación de IFN-α 2a, 2b o 2c, que contiene una cantidad entre alrededor de 1 MU y alrededor de 20 MU de fármaco por dosis de IFN-α 2a, 2b o 2c, una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, en combinación con una dosificación de un antagonista del FNT-α que contiene una cantidad que oscila entre alrededor de 0,1 μg y alrededor de 40 mg por dosis de un antagonista del FNT-α, administrada por vía subcutánea una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, o dos veces a la semana, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0512] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para usar una cantidad eficaz de IFN-α 2a o 2b o 2c y una cantidad eficaz de un antagonista del FNT-α en el tratamiento de un paciente con una infección viral, el cual comprende administrar al paciente por vía subcutánea una dosificación de IFN-α 2a, 2b o 2c, que contiene una cantidad entre alrededor de 3 MU de fármaco por dosis de IFN-α 2a, 2b o 2c, una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, en combinación con una dosificación de un antagonista del FNT-α que contiene una cantidad que oscila entre alrededor de 0,1 μg y alrededor de 40 mg por dosis de un antagonista del FNT-α, administrada por vía subcutánea una

vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, o dos veces a la semana, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0513] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para usar una cantidad eficaz de IFN-α 2a o 2b o 2c y una cantidad eficaz de un antagonista del FNT-α en el tratamiento de un paciente con una infección viral, el cual comprende administrar al paciente por vía subcutánea una dosificación de IFN-α 2a, 2b o 2c, que contiene una cantidad entre alrededor de 10 M por vía subcutánea U de fármaco por dosis de IFN-α 2a, 2b o 2c, una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, en combinación con una dosificación de un antagonista del FNT-α que contiene una cantidad que oscila entre alrededor de 0,1 μg y alrededor de 40 mg por dosis de un antagonista del FNT-α, administrada por vía subcutánea una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, o dos veces a la semana, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0514] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para usar una cantidad eficaz de PEGASYS® IFN-α2a pegilado y una cantidad eficaz de un antagonista del FNT-α en el tratamiento de un paciente con una infección viral, el cual comprende administrar al paciente por vía subcutánea una dosificación de PEGASYS®, que contiene una cantidad entre alrededor de 90 μg y alrededor de 360 μg de fármaco por dosis of PEGASYS®, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, o mensualmente, en combinación con una dosificación de un antagonista del FNT-α que contiene una cantidad que oscila entre alrededor de 0,1 μg y alrededor de 40 mg por dosis de un antagonista del FNT-α, administrada por vía subcutánea una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, o dos veces a la semana, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0515] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para usar una cantidad eficaz de PEGASYS® IFN-α2a pegilado y una cantidad eficaz de un antagonista del FNT-α en el tratamiento de un paciente con una infección viral, el cual comprende administrar al paciente por vía subcutánea una dosificación de PEGASYS®, que contiene una cantidad entre alrededor de 180 μg de fármaco por dosis de PEGASYS®, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, o mensualmente, en combinación con una dosificación de un antagonista del FNT-α que contiene una cantidad que oscila entre alrededor de 0,1 μg y alrededor de 40 mg por dosis de un antagonista del FNT-α, administrada por vía subcutánea una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, o dos veces a la semana, o por

día en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0516] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para usar una cantidad eficaz de PEG-INTRON® IFN-α2b pegilado y una cantidad eficaz de un antagonista del FNT-α en el tratamiento de un paciente con una infección viral, el cual comprende administrar al paciente por vía subcutánea una dosificación de PEG-INTRON®, que contiene una cantidad entre alrededor de 0,75 μg y alrededor de 3,0 μg de fármaco por kg de peso corporal por dosis de PEG-INTRON®, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, o mensualmente, en combinación con una dosificación de un antagonista del FNT-α que contiene una cantidad que oscila entre alrededor de 0,1 μg y alrededor de 40 mg por dosis de un antagonista del FNT-α, administrada por vía subcutánea una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, o dos veces a la semana, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0517] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos, modificado para usar una cantidad eficaz de PEG-INTRON® IFN-α2b pegilado y una cantidad eficaz de un antagonista del FNT-α en el tratamiento de un paciente con una infección viral, el cual comprende administrar al paciente por vía subcutánea una dosificación de PEG-INTRON®, que contiene una cantidad entre alrededor de 1,5 μg de fármaco por kg de peso corporal por dosis de PEG-INTRON®, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, o mensualmente, en combinación con una dosificación de un antagonista del FNT-α, que contiene una cantidad que oscila entre alrededor de 0,1 μg y alrededor de 40 mg por dosis de un antagonista del FNT-α, administrada por vía subcutánea una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, o dos veces a la semana, o por día en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante el período deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Terapias de combinación con otros agentes antivirales

[0518] Otros agentes, como los inhibidores de la helicasa NS3 del VHC, también son un fármaco atractivo para la terapia de combinación y se contemplan para ser utilizados en las terapias de combinación aquí descritas. Ribozimas como Heptazyme™ y oligonucleótidos fosforotioatos que son complementarios de las secuencias de la proteína del VHC e inhiben la expresión de las proteínas del núcleo viral, también son adecuados para el uso en las terapias de combinación aquí descritas.

[0519] En algunas configuraciones, se administran uno o varios agentes antivirales adicionales durante el curso completo del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3 aquí descrito y coinciden el comienzo y el final de los períodos de tratamiento. En otras configuraciones, se administran uno o varios agentes antivirales adicionales durante un período

que se solapa con el del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3; *por ejemplo*, el tratamiento con el o los agentes antivirales adicionales comienza antes de que se inicie el tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3 y termina antes de que finalice el tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3; el tratamiento con el o los agentes antivirales adicionales comienza después de que se inicie el tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3 y termina después de que finalice el tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3; el tratamiento con el o los agentes antivirales adicionales comienza después de que se inicie el tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3 y termina antes de que finalice el tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3; o el tratamiento con el o los agentes antivirales adicionales comienza antes del tratamiento con compuesto inhibidor de NS3 y termina después de que finalice el tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3.

[0520] El compuesto inhibidor de NS3 se puede administrar junto con (es decir, simultáneamente en formulaciones separadas; simultáneamente en la misma formulación; en formulaciones separadas y dentro de un período de alrededor de 48 horas, dentro de un período de alrededor de 36 horas, dentro de un período de alrededor de 24 horas, dentro de un período de alrededor de 16 horas, dentro de un período de alrededor de 12 horas, dentro de un período de alrededor de 8 horas, dentro de un período de alrededor de 4 horas, dentro de un período de alrededor de 2 horas, dentro de un período de alrededor de 1 hora, dentro de un período de alrededor de 30 minutos, o dentro de un período de alrededor de 15 minutos o menos) uno o más agentes antivirales adicionales.

[0521] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen con IFN-α se puede modificar para sustituir el régimen con IFN-α por un régimen con IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal), el cual comprende administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) que contiene una cantidad que oscila entre 100 μg de fármaco por dosis, una vez a la semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0522] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen con IFN-α se puede modificar para sustituir el régimen con IFN-α por un régimen con IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) el cual comprende administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) que contenga una cantidad de 150 μg de fármaco por dosis, una vez a la semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0523] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen con IFN-α se puede modificar para sustituir el régimen con IFN-α por un

régimen con IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) el cual comprende administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) que contenga una cantidad de 200 μg de fármaco por dosis, una vez a la semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0524] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen con IFN-α se puede modificar para sustituir el régimen con IFN-α por un régimen de INFERGEN® interferón alfacon-1 el cual comprende administrar por vía subcutánea una dosificación de INFERGEN® interferón alfacon-1 que contenga una cantidad de 9 μg de fármaco por dosis, una vez al día o tres veces a la semana, durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0525] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen con IFN-α se puede modificar para sustituir el régimen con IFN-α por un régimen de INFERGEN® interferón alfacon-1, el cual comprende administrar por vía subcutánea una dosificación de INFERGEN® interferón alfacon-1 que contenga una cantidad de 15 μg de fármaco por dosis, una vez al día o tres veces a la semana, durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0526] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen con IFN-γ se puede modificar para sustituir el régimen con IFN-γ por un régimen con IFN-γ, el cual comprende administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 25 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana, durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0527] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen con IFN-γ se puede modificar para sustituir el régimen con IFN-γ por un régimen con IFN-γ, el cual comprende administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 50 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana, durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0528] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen con IFN-γ se puede modificar para sustituir el régimen con IFN-γ por un régimen con IFN-γ el cual comprende administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 100 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana, durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0529] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-α consenso

monopegilado (30 kD, lineal), que contenga una cantidad de 100 μg de fármaco por dosis, una vez a la semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; y (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ, que contenga una cantidad de 50 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0530] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen con antagonista del FNT se puede modificar para sustituir el régimen con antagonista del FNT por un régimen con antagonista del FNT, el cual comprende administrar por vía subcutánea una dosificación de un antagonista del FNT seleccionado de entre el grupo que incluye: (a) etanercept, en una cantidad de 25 mg de fármaco por dosis dos veces a la semana, (b) infliximab, en una cantidad de 3 mg de fármaco por kg de peso corporal por dosis por vía intravenosa a las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas, o (c) adalimumab, en una cantidad de 40 mg de fármaco por dosis por vía subcutánea una vez a la semana o una vez cada 2 semanas; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0531] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) que contenga una cantidad de 100 μg de fármaco por dosis, una vez a la semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; y (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 100 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0532] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ que comprenda: (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal), que contenga una cantidad de 150 μg de fármaco por dosis, una vez a la semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; y (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 50 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0533] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ se puede modificar para sustituir el

régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) que contenga una cantidad de 150 μg de fármaco por dosis, una vez a la semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; y (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 100 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0534] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) que contenga una cantidad de 200 μg de fármaco por dosis, una vez a la semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; y (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 50 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0535] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) que contenga una cantidad de 200 μg de fármaco por dosis, una vez a la semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; y (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 100 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0536] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de INFERGEN® interferón alfacon-1 que contenga una cantidad de 9 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; y (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 25 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0537] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ se puede modificar para sustituir el

régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de INFERGEN® interferón alfacon-1 que contenga una cantidad de 9 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; y (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 50 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0538] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ que comprenda (a) administrar por vía subcutánea tres veces a la semana, una dosificación de INFERGEN® interferón alfacon-1 que contenga una cantidad de 9 μg de fármaco por dosis; y (b) administrar por vía subcutánea tres veces a la semana, una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 100 μg de fármaco por dosis, durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0539] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de INFERGEN® interferón alfacon-1 que contenga una cantidad de 9 μg de fármaco por dosis, una vez al día; y (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 25 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0540] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de INFERGEN® interferón alfacon-1 que contenga una cantidad de 9 μg de fármaco por dosis, una vez al día; y (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 50 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0541] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de INFERGEN® interferón alfacon-1 que contenga una cantidad de 9 μg de fármaco por dosis, una vez al día; y (b)

administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 100 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0542] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de INFERGEN® interferón alfacon-1 que contenga una cantidad de 15 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; y (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 25 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0543] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de INFERGEN® interferón alfacon-1 que contenga una cantidad de 15 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; y (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 50 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0544] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de INFERGEN® interferón alfacon-1 que contenga una cantidad de 15 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; y (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 100 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0545] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de INFERGEN® interferón alfacon-1 que contenga una cantidad de 15 μg de fármaco por dosis, una vez al día; y (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 25 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0546] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de INFERGEN® interferón alfacon-1 que contenga una cantidad de 15 μg de fármaco por dosis, una vez al día; y (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 50 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0547] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de INFERGEN® interferón alfacon-1 que contenga una cantidad de 15 μg de fármaco por dosis, una vez al día; y (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 100 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0548] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT por un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) que contenga una cantidad de 100 μg de fármaco por dosis, una vez a la semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 100 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista del FNT seleccionado de entre el grupo que incluye (i) etanercept, en una cantidad de 25 mg dos por vía subcutánea veces a la semana, (ii) infliximab, en una cantidad de 3 mg de fármaco por kg de peso corporal por vía intravenosa a las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas o (iii) adalimumab, en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea una vez a la semana o una vez cada dos semanas; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0549] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT por un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-α consenso monopegilado (30 kD,

lineal) que contenga una cantidad de 100 µg de fármaco por dosis, una vez a la semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 50 µg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista del FNT seleccionado de entre el grupo que incluye (i) etanercept, en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab, en una cantidad de 3 mg de fármaco por kg de peso corporal por vía intravenosa a las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas o (iii) adalimumab, en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea una vez a la semana o una vez cada dos semanas; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0550] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT por un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) que contenga una cantidad de 150 µg de fármaco por dosis, una vez a la semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 50 µg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista del FNT seleccionado de entre el grupo que incluye (i) etanercept, en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab, en una cantidad de 3 mg de fármaco por kg de peso corporal por vía intravenosa a las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas o (iii) adalimumab, en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea una vez a la semana o una vez cada dos semanas; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0551] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT por un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) que contenga una cantidad de 150 µg de fármaco por dosis, una vez a la semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 100 µg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista del FNT seleccionado de entre el grupo que incluye (i) etanercept, en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab, en una cantidad de 3 mg de fármaco por kg de peso corporal por vía intravenosa a las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas o (iii) adalimumab, en una cantidad de 40 mg

por vía subcutánea una vez a la semana o una vez cada dos semanas; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0552] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT por un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) que contenga una cantidad de 200 μg de fármaco por dosis, una vez a la semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 50 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista del FNT seleccionado de entre el grupo que incluye (i) etanercept, en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab, en una cantidad de 3 mg de fármaco por kg de peso corporal por vía intravenosa a las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas o (iii) adalimumab, en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea una vez a la semana o una vez cada dos semanas; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0553] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT por un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) que contenga una cantidad de 200 μg de fármaco por dosis, una vez a la semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 100 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista del FNT seleccionado de entre el grupo que incluye (i) etanercept, en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab, en una cantidad de 3 mg de fármaco por kg de peso corporal por vía intravenosa a las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas o (iii) adalimumab, en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea una vez a la semana o una vez cada dos semanas; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0554] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT por un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de INFERGEN® interferón alfacon-1 que

contenga una cantidad de 9 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 25 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista del FNT seleccionado de entre el grupo que incluye (i) etanercept, en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab, en una cantidad de 3 mg de fármaco por kg de peso corporal por vía intravenosa a las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas o (iii) adalimumab, en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea una vez a la semana o una vez cada dos semanas; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0555] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT por un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de INFERGEN® interferón alfacon-1 que contenga una cantidad de 9 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 50 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista del FNT seleccionado de entre el grupo que incluye (i) etanercept, en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab, en una cantidad de 3 mg de fármaco por kg de peso corporal por vía intravenosa a las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas o (iii) adalimumab, en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea una vez a la semana o una vez cada dos semanas; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0556] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT por un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de INFERGEN® interferón alfacon-1 que contenga una cantidad de 9 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 100 μg de fármaco por dosis, por vía subcutánea tres veces a la semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista del FNT seleccionado de entre el grupo que incluye (i) etanercept, en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab, en una cantidad de 3 mg de fármaco por kg de peso corporal por vía intravenosa a las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas o (iii) adalimumab, en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea una vez a la semana o una vez cada dos semanas; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0557] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT por un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de INFERGEN® interferón alfacon-1 que contenga una cantidad de 9 μg de fármaco por dosis, una vez al día; (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 25 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista del FNT seleccionado de entre el grupo que incluye (i) etanercept, en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab, en una cantidad de 3 mg de fármaco por kg de peso corporal por vía intravenosa a las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas o (iii) adalimumab, en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea una vez a la semana o una vez cada dos semanas; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0558] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT por un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de INFERGEN® interferón alfacon-1 que contenga una cantidad de 9 μg de fármaco por dosis, una vez al día; (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 50 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista del FNT seleccionado de entre el grupo que incluye (i) etanercept, en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab, en una cantidad de 3 mg de fármaco por kg de peso corporal por vía intravenosa a las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas o (iii) adalimumab, en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea una vez a la semana o una vez cada dos semanas; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0559] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT por un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de INFERGEN® interferón alfacon-1 que contenga una cantidad de 9 μg de fármaco por dosis, una vez al día; (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 100 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista del FNT seleccionado de entre el grupo que incluye (i) etanercept, en una cantidad de 25 mg por vía

subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab, en una cantidad de 3 mg de fármaco por kg de peso corporal por vía intravenosa a las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas o (iii) adalimumab, en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea una vez a la semana o una vez cada dos semanas; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0560] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT por un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de INFERGEN® interferón alfacon-1 que contenga una cantidad de 15 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 25 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista del FNT seleccionado de entre el grupo que incluye (i) etanercept, en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab, en una cantidad de 3 mg de fármaco por kg de peso corporal por vía intravenosa a las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas o (iii) adalimumab, en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea una vez a la semana o una vez cada dos semanas; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0561] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT por un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de INFERGEN® interferón alfacon-1 que contenga una cantidad de 15 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 50 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista del FNT seleccionado de entre el grupo que incluye (i) etanercept, en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab, en una cantidad de 3 mg de fármaco por kg de peso corporal por vía intravenosa a las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas o (iii) adalimumab, en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea una vez a la semana o una vez cada dos semanas; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0562] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT por un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de INFERGEN® interferón alfacon-1 que

contenga una cantidad de 15 µg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 100 µg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista del FNT seleccionado de entre el grupo que incluye (i) etanercept, en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab, en una cantidad de 3 mg de fármaco por kg de peso corporal por vía intravenosa a las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas o (iii) adalimumab, en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea una vez a la semana o una vez cada dos semanas; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0563] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT por un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de INFERGEN® interferón alfacon-1 que contenga una cantidad de 15 µg de fármaco por dosis, una vez al día; (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 25 µg de fármaco por dosis, por vía subcutánea tres veces a la semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista del FNT seleccionado de entre el grupo que incluye (i) etanercept, en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab, en una cantidad de 3 mg de fármaco por kg de peso corporal por vía intravenosa a las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas o (iii) adalimumab, en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea una vez a la semana o una vez cada dos semanas; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0564] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT por un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de INFERGEN® interferón alfacon-1 que contenga una cantidad de 15 µg de fármaco por dosis, una vez al día; (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 50 µg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista del FNT seleccionado de entre el grupo que incluye (i) etanercept, en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab, en una cantidad de 3 mg de fármaco por kg de peso corporal por vía intravenosa a las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas o (iii) adalimumab, en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea una vez a la semana o una vez cada dos semanas; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0565] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT por un régimen de combinación con IFN-α, IFN-γ y un antagonista del FNT que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de INFERGEN® interferón alfacon-1 que contenga una cantidad de 15 μg de fármaco por dosis, una vez al día; (b) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 100 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista del FNT seleccionado de entre el grupo que incluye (i) etanercept, en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab, en una cantidad de 3 mg de fármaco por kg de peso corporal por vía intravenosa a las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas o (iii) adalimumab, en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea una vez a la semana o una vez cada dos semanas; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0566] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α y un antagonista del FNT se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α y un antagonista del FNT por un régimen de combinación con IFN-α y un antagonista del FNT que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) que contenga una cantidad de 100 μg de fármaco por dosis, una vez a la semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; y (b) administrar una dosificación de un antagonista del FNT seleccionado de entre el grupo que incluye (i) etanercept, en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab, en una cantidad de 3 mg de fármaco por kg de peso corporal por vía intravenosa a las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas o (iii) adalimumab, en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea una vez a la semana o una vez cada dos semanas; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0567] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α y un antagonista del FNT se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α y un antagonista del FNT por un régimen de combinación con IFN-α y un antagonista del FNT que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) que contenga una cantidad de 150 μg de fármaco por dosis, una vez a la semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; y (b) administrar una dosificación de un antagonista del FNT seleccionado de entre el grupo que incluye (i) etanercept, en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab, en una cantidad de 3 mg de fármaco por kg de peso corporal por vía intravenosa a las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas o (iii) adalimumab, en una

cantidad de 40 mg por vía subcutánea una vez a la semana o una vez cada dos semanas; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0568] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α y un antagonista del FNT se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α y un antagonista del FNT por un régimen de combinación con IFN-α y un antagonista del FNT que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) que contenga una cantidad de 200 μg de fármaco por dosis, una vez a la semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; y (b) administrar una dosificación de un antagonista del FNT seleccionado de entre el grupo que incluye (i) etanercept, en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab, en una cantidad de 3 mg de fármaco por kg de peso corporal por vía intravenosa a las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas o (iii) adalimumab, en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea una vez a la semana o una vez cada dos semanas; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0569] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α y un antagonista del FNT se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α y un antagonista del FNT por un régimen de combinación con IFN-α y un antagonista del FNT que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de INFERGEN® interferón alfacon-1 que contenga una cantidad de 9 μg de fármaco por dosis, una vez al día o tres veces a la semana; y (b) administrar una dosificación de un antagonista del FNT seleccionado de entre el grupo que incluye (i) etanercept, en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab, en una cantidad de 3 mg de fármaco por kg de peso corporal por vía intravenosa a las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas o (iii) adalimumab, en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea una vez a la semana o una vez cada dos semanas; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0570] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-α y un antagonista del FNT se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-α y un antagonista del FNT por un régimen de combinación con IFN-α y un antagonista del FNT que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de INFERGEN® interferón alfacon-1 que contenga una cantidad de 15 μg de fármaco por dosis, una vez al día o tres veces a la semana; y (b) administrar una dosificación de un antagonista del FNT seleccionado de entre el grupo que incluye (i) etanercept, en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab, en una cantidad de 3 mg de fármaco por kg de peso corporal por vía intravenosa a las semanas 0,

2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas o (iii) adalimumab, en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea una vez a la semana o una vez cada dos semanas; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0571] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-γ y un antagonista del FNT se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-γ y un antagonista del FNT por un régimen de combinación con IFN-γ y un antagonista del FNT que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 25 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; y (b) administrar una dosificación de un antagonista del FNT seleccionado de entre el grupo que incluye (i) etanercept, en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab, en una cantidad de 3 mg de fármaco por kg de peso corporal por vía intravenosa a las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas o (iii) adalimumab, en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea una vez a la semana o una vez cada dos semanas; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0572] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-γ y un antagonista del FNT se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-γ y un antagonista del FNT por un régimen de combinación con IFN-γ y un antagonista del FNT que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 50 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; y (b) administrar una dosificación de un antagonista del FNT seleccionado de entre el grupo que incluye (i) etanercept, en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab, en una cantidad de 3 mg de fármaco por kg de peso corporal por vía intravenosa a las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas o (iii) adalimumab, en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea una vez a la semana o una vez cada dos semanas; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0573] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen de combinación con IFN-γ y un antagonista del FNT se puede modificar para sustituir el régimen de combinación con IFN-γ y un antagonista del FNT por un régimen de combinación con IFN-γ y un antagonista del FNT que comprenda (a) administrar por vía subcutánea una dosificación de IFN-γ que contenga una cantidad de 100 μg de fármaco por dosis, tres veces a la semana; y (b) administrar una dosificación de un antagonista del FNT seleccionado de entre el grupo que incluye (i) etanercept, en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab, en una cantidad de 3 mg de fármaco por kg de peso corporal por vía intravenosa a las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas o (iii)

adalimumab, en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea una vez a la semana o una vez cada dos semanas; durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0574] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que incluya a régimen de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) se puede modificar para sustituir el régimen de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) por un régimen de peginterferón alfa-2a, el cual comprende administrar por vía subcutánea una dosificación de peginterferón alfa-2a que contenga una cantidad de 180 μg de fármaco por dosis, una vez a la semana, durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0575] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que incluya un régimen de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) se puede modificar para sustituir el régimen de IFN-α consenso monopegilado (30 kD, lineal) por un régimen de peginterferón alfa-2b, el cual comprende administrar una dosificación de peginterferón alfa-2b que contenga una cantidad entre 1,0 μg y 1,5 μg de fármaco por kg de peso corporal por dosis, por vía subcutánea una o dos veces a la semana durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0576] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos se puede modificar de modo tal que incluya una dosificación de ribavirina que contenga una cantidad de 400 mg, 800 mg, 1.000 mg o 1.200 mg de fármaco administrada por vía oral por día, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día, durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0577] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos se puede modificar de modo tal que incluya una dosificación de ribavirina que contenga (i) una cantidad de 1.000 mg de fármaco por día, administrada por vía oral para pacientes con un peso corporal inferior a 75 kg o (ii) una cantidad de 1.200 mg de fármaco por día, administrada por vía oral para pacientes con un peso corporal igual o mayor que 75 kg, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día, durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0578] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos se puede modificar para sustituir el régimen con un inhibidor de NS3 por un régimen con un inhibidor de NS3 el cual comprende administrar por vía oral una dosificación entre 0,01 mg y 0,1 mg de fármaco por kg de peso corporal al día, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día, durante el tiempo deseado de tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3.

[0579] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos se puede modificar para sustituir el régimen con un inhibidor de NS3 por un régimen con un inhibidor de NS3, el cual comprende administrar por vía oral una dosificación entre 0,1 mg y 1

mg de fármaco por kg de peso corporal, al día, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día, durante el tiempo deseado de tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3.

[0580] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos se puede modificar para sustituir el régimen con un inhibidor de NS3 por un régimen con un inhibidor de NS3 el cual comprende administrar por vía oral una dosificación entre 1 mg y 10 mg de fármaco por kg de peso corporal al día, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día, durante el tiempo deseado de tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3.

[0581] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos se puede modificar para sustituir el régimen con un inhibidor de NS3 por un régimen con un inhibidor de NS3, el cual comprende administrar por vía oral una dosificación entre 10 mg y 100 mg de fármaco por kg de peso corporal al día, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día, durante el tiempo deseado de tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3.

[0582] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen con un inhibidor de NS5B se puede modificar para sustituir el régimen con un inhibidor de NS5B por un régimen con un inhibidor de NS5B, el cual comprende administrar por vía oral una dosificación entre 0,01 mg y 0,1 mg de fármaco por kg de peso corporal al día, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día, durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0583] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen con un inhibidor de NS5B se puede modificar para sustituir el régimen con un inhibidor de NS5B por un régimen con un inhibidor de NS5B, el cual comprende administrar por vía oral una dosificación entre 0,1 mg y 1 mg de fármaco por kg de peso corporal al día, opcionalmente en dos o más dosis divididas al día, durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0584] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen con un inhibidor de NS5B se puede modificar para sustituir el régimen con un inhibidor de NS5B por un régimen con un inhibidor de NS5B el cual comprende administrar por vía oral una dosificación entre 1 mg y 10 mg de fármaco por kg de peso corporal al día, opcionalmente en dos o más dosis divididas al día, durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0585] Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que presente un régimen con un inhibidor de NS5B se puede modificar para sustituir el régimen con un inhibidor de NS5B por un régimen con un inhibidor de NS5B, el cual comprende administrar por vía oral una dosificación entre 10 mg y 100 mg de fármaco por kg de peso corporal al día,

opcionalmente en dos o más dosis divididas diarias, durante el tiempo deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0586] Las presentes configuraciones prevén un método para tratar una infección viral de hepatitis C, el cual comprende administrar a un humano dosificaciones de peginterferón alfa-2a y ribavirina bajo un protocolo de atención estándar (SOC) en combinación con ITMN-191 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La estructura química de ITMN-191 se muestra a continuación. En algunas configuraciones, el peginterferón alfa-2a y la ribavirina, en combinación con ITMN-191 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en combinación y producen niveles de ARN del VHC por debajo de aproximadamente 43 IU/ml, por debajo de aproximadamente 25 IU/ml, o por debajo de aproximadamente 9,3 IU/ml después de 14 días de tratamiento. En algunas configuraciones, la dosificación de peginterferón alfa-2a puede ser de alrededor de 180 μg de peginterferón alfa-2a por dosis, administrada por vía subcutánea una vez a la semana, durante el tiempo deseado de tratamiento. En algunas configuraciones, la dosificación de peginterferón alfa-2a puede ser una cantidad que oscile entre alrededor de 1,0 μg y alrededor de 1,5 μg de fármaco por kg de peso corporal por dosis, por vía subcutánea una o dos veces a la semana durante el tiempo deseado de tratamiento con el ITMN-191 y la ribavarin. En algunas configuraciones, la dosificación de ribavirina puede ser de aproximadamente 400 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 1.000 mg o aproximadamente 1.200 mg de fármaco, administrados por vía oral a diario, opcionalmente en dos o más dosis divididas al día, durante el tiempo deseado de tratamiento con el peginterferón alfa-2a y el ITMN-191, En algunas configuraciones, la dosificación de ribavirina puede ser una cantidad de aproximadamente 1.000 mg de fármaco administrados por vía oral a diario para pacientes con un peso corporal inferior a 75 kg o una cantidad de aproximadamente 1.200 mg de fármaco administrados por vía oral a diario para pacientes con un peso corporal igual o mayor que 75 kg, opcionalmente en dos o más dosis divididas al día, durante el tiempo deseado de tratamiento con el peginterferón alfa-2a y ITMN-191.

[0587] En algunas configuraciones, se pueden reducir las cantidades de peginterferón alfa-2a y ribavirina administradas en el protocolo SOC, debido a una combinación con ITMN-191, Por ejemplo, las cantidades de peginterferón alfa-2a y ribavirina se pueden reducir por debajo de SOC en alrededor de 10% y alrededor de 75% durante el tratamiento con terapia combinada.

Identificación de los pacientes

[0588] En ciertas configuraciones, el régimen específico de terapia con el fármaco utilizado en el tratamiento del paciente con VHC se selecciona de acuerdo con ciertos parámetros de la enfermedad presentes en dicho paciente, tales como carga viral inicial,

genotipo de la infección por VHC en el paciente, histología hepática y/o etapa de la fibrosis hepática en el paciente.

[0589] Por consiguiente, algunas configuraciones prevén cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de la infección por VHC, modificando dicho método para tratar a un paciente en quien la terapia no haya tenido éxito, durante un período de 48 semanas.

[0590] Otras configuraciones prevén cualquiera de los métodos antes descritos para VHC, modificando dicho método para tratar a un paciente que no responde a la terapia y en el que el paciente reciba una terapia con una duración de 48 semanas.

[0591] Otras configuraciones prevén cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de la infección por VHC, modificando dicho método para tratar a un paciente con una recaída, en el que el paciente recibe una terapia con una duración de 48 semanas.

[0592] Otras configuraciones prevén cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de la infección por VHC, modificando dicho método para tratar por primera vez a un paciente infectado con el genotipo 1 del VHC, que será sometido a una terapia con una duración de 48 semanas.

[0593] Otras configuraciones prevén cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de la infección por VHC, modificando dicho método para tratar por primera vez a un paciente que ha sido infectado con el genotipo 4 del VHC, en el cual el paciente recibe una terapia con una duración de 48 semanas.

[0594] Otras configuraciones prevén cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de la infección por VHC, modificando dicho método para tratar por primera vez a un paciente que ha sido infectado con el genotipo 1 del VHC y tiene una alta carga viral (HVL), refiriéndose con "HVL" a una carga viral de VHC mayor de 2×10^6 copias de genoma de VHC por ml de suero, en el que el paciente recibe una terapia con una duración de 48 semanas.

[0595] Una de las configuraciones prevé cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de una infección por VHC, modificando dicho método de modo tal que incluya los siguientes pasos: (1) identificar a un paciente con fibrosis hepática avanzada o grave medida por una puntuación de Knodell de 3 ó 4; y (2) administrar al paciente la terapia con el fármaco de dicho método durante un período de alrededor de 24 semanas y alrededor de 60 semanas, o alrededor de 30 semanas y alrededor de un año, o alrededor de 36 semanas y alrededor de 50 semanas, o alrededor de 40 semanas y alrededor de 48 semanas, o de por lo menos alrededor de 24 semanas, o de por lo menos alrededor de 30 semanas, o de por lo menos alrededor de 36 semanas, o de por lo menos alrededor de 40 semanas, o de por lo menos alrededor de 48 semanas, o de por lo menos alrededor de 60 semanas.

[0596] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de una infección por VHC, modificando dicho método de modo tal que incluya los siguientes pasos: (1) identificar a un paciente con fibrosis hepática avanzada o grave medida por una puntuación de Knodell de 3 ó 4; y (2) administrar al paciente la terapia con el fármaco de dicho método durante un período de alrededor de 40 semanas y alrededor de 50 semanas, o alrededor de 48 semanas.

[0597] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de una infección por VHC, modificando dicho método de modo tal que incluya los siguientes pasos: (1) identificar a un paciente con una infección con el genotipo 1 del VHC y una carga viral inicial superior a 2 millones de copias del genoma viral por ml de suero del paciente; y (2) administrar al paciente la terapia con el fármaco de dicho método durante un período de alrededor de 24 semanas y alrededor de 60 semanas, o de alrededor de 30 semanas y alrededor de un año, o de alrededor de 36 semanas y alrededor de 50 semanas, o de alrededor de 40 semanas y alrededor de 48 semanas, o de por lo menos alrededor de 24 semanas, o de por lo menos alrededor de 30 semanas, o de por lo menos alrededor de 36 semanas, o de por lo menos alrededor de 40 semanas, o de por lo menos alrededor de 48 semanas, o de por lo menos alrededor de 60 semanas.

[0598] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de una infección por VHC, modificando dicho método de modo tal que incluya los siguientes pasos: (1) identificar a un paciente con una infección con el genotipo 1 del VHC y una carga viral inicial superior a 2 millones de copias del genoma viral por ml de suero del paciente; y (2) administrar al paciente la terapia con el fármaco de dicho método durante un período de alrededor de 40 semanas y alrededor de 50 semanas, o de alrededor de 48 semanas.

[0599] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de una infección por VHC, modificando dicho método de modo tal que incluya los siguientes pasos: (1) identificar a un paciente con una infección con el genotipo 1 del VHC y una carga viral inicial superior a 2 millones de copias del genoma viral por ml de suero del paciente, sin fibrosis hepática o con la enfermedad en etapa temprana, medida por una puntuación de Knodell de 0, 1, ó 2; y (2) administrar al paciente la terapia con el fármaco de dicho método durante un período de alrededor de 24 semanas y alrededor de 60 semanas, o de alrededor de 30 semanas y alrededor de un año, o de alrededor de 36 semanas y alrededor de 50 semanas, o de alrededor de 40 semanas y alrededor de 48 semanas, o de por lo menos alrededor de 24 semanas, o de por lo menos alrededor de 30 semanas, o de por lo menos alrededor de 36 semanas, o de por lo menos alrededor de 40 semanas, o de por lo menos alrededor de 48 semanas, o de por lo menos alrededor de 60 semanas.

[0600] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de una infección por VHC, modificando dicho método de modo tal que incluya los siguientes pasos: (1) identificar a un paciente con una infección con el genotipo 1 del VHC y una carga viral inicial superior a 2 millones de copias del genoma viral por ml de suero del paciente, sin fibrosis hepática o con la enfermedad en etapa temprana, medida por una puntuación de Knodell de 0, 1, ó 2; y (2) administrar al paciente la terapia con el fármaco de dicho método durante un período de alrededor de 40 semanas y alrededor de 50 semanas, o de alrededor de 48 semanas.

[0601] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de una infección por VHC, modificando dicho método de modo tal que incluya los siguientes pasos: (1) identificar a un paciente con una infección con el genotipo 1 del VHC y una carga viral inicial menor o igual que 2 millones de copias del genoma viral por ml de suero del paciente; y (2) administrar al paciente la terapia con el fármaco de dicho método durante un período de alrededor de 20 semanas y alrededor de 50 semanas, o de alrededor de 24 semanas y alrededor de 48 semanas, o de alrededor de 30 semanas y alrededor de 40 semanas, o hasta y alrededor de 20 semanas, o hasta y alrededor de 24 semanas, o hasta y alrededor de 30 semanas, o hasta y alrededor de 36 semanas, o hasta y alrededor de 48 semanas.

[0602] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de una infección por VHC, modificando dicho método de modo tal que incluya los siguientes pasos: (1) identificar a un paciente con una infección con el genotipo 1 del VHC y una carga viral inicial menor o igual que 2 millones de copias del genoma viral por ml de suero del paciente; y (2) administrar al paciente la terapia con el fármaco de dicho método durante un período de alrededor de 20 semanas y alrededor de 24 semanas.

[0603] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de una infección por VHC, modificando dicho método de modo tal que incluya los siguientes pasos: (1) identificar a un paciente con una infección con el genotipo 1 del VHC y una carga viral inicial menor o igual que 2 millones de copias del genoma viral por ml de suero del paciente; y (2) administrar al paciente la terapia con el fármaco de dicho método durante un período de alrededor de 24 semanas y alrededor de 48 semanas.

[0604] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de una infección por VHC, modificando dicho método de modo tal que incluya los siguientes pasos: (1) identificar a un paciente con una infección por el genotipo 2 ó 3 del VHC; y (2) administrar al paciente la terapia con el fármaco de dicho método durante un período de alrededor de 24 semanas y alrededor de 60 semanas, o de alrededor de 30 semanas y alrededor de un año, o de alrededor de 36 semanas y alrededor de 50 semanas, o de alrededor de 40

semanas y alrededor de 48 semanas, o de por lo menos alrededor de 24 semanas, o de por lo menos alrededor de 30 semanas, o de por lo menos alrededor de 36 semanas, o de por lo menos alrededor de 40 semanas, o de por lo menos alrededor de 48 semanas, o de por lo menos alrededor de 60 semanas.

[0605] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de una infección por VHC, modificando dicho método de modo tal que incluya los siguientes pasos: (1) identificar a un paciente con una infección por el genotipo 2 ó 3 del VHC; y (2) administrar al paciente la terapia con el fármaco de dicho método durante un período de alrededor de 20 semanas y alrededor de 50 semanas, o de alrededor de 24 semanas y alrededor de 48 semanas, o de alrededor de 30 semanas y alrededor de 40 semanas, o hasta y alrededor de 20 semanas, o hasta y alrededor de 24 semanas, o hasta y alrededor de 30 semanas, o hasta y alrededor de 36 semanas, o hasta y alrededor de 48 semanas.

[0606] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de una infección por VHC, modificando dicho método de modo tal que incluya los siguientes pasos: (1) identificar a un paciente con una infección por el genotipo 2 ó 3 del VHC; y (2) administrar al paciente la terapia con el fármaco de dicho método durante un período de alrededor de 20 semanas y alrededor de 24 semanas.

[0607] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de una infección por VHC, modificando dicho método de modo tal que incluya los siguientes pasos: (1) identificar a un paciente con una infección por el genotipo 2 ó 3 del VHC; y (2) administrar al paciente la terapia con el fármaco de dicho método durante un período de por lo menos alrededor de 24 semanas.

[0608] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de una infección por VHC, modificando dicho método de modo tal que incluya los siguientes pasos: (1) identificar a un paciente con una infección por el genotipo 1 del VHC; y (2) administrar al paciente la terapia con el fármaco de dicho método durante un período de alrededor de 24 semanas y alrededor de 60 semanas, o de alrededor de 30 semanas y alrededor de un año, o de alrededor de 36 semanas y alrededor de 50 semanas, o de alrededor de 40 semanas y alrededor de 48 semanas, o de por lo menos alrededor de 24 semanas, o de por lo menos alrededor de 30 semanas, o de por lo menos alrededor de 36 semanas, o de por lo menos alrededor de 40 semanas, o de por lo menos alrededor de 48 semanas, o de por lo menos alrededor de 60 semanas.

[0609] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de una infección por VHC, modificando dicho método de modo tal que incluya los siguientes pasos: (1) identificar a un paciente con una infección por VHC caracterizada por

cualquiera de los genotipos 5, 6, 7, 8 y 9 del VHC; y (2) administrar al paciente la terapia con el fármaco de dicho método durante un período de alrededor de 20 semanas y alrededor de 50 semanas.

[0610] Otra configuración prevé cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de una infección por VHC, modificando dicho método de modo tal que incluya los siguientes pasos: (1) identificar a un paciente con una infección por VHC caracterizada por cualquiera de los genotipos 5, 6, 7, 8 y 9 del VHC; y (2) administrar al paciente la terapia con el fármaco de dicho método durante un período de por lo menos alrededor de 24 semanas y hasta de alrededor de 48 semanas.

Sujetos adecuados para el tratamiento

[0611] Cualquiera de los regímenes de tratamiento anteriores se puede administrar a personas a quienes se les ha diagnosticado infección por VHC. Cualquiera de dichos regímenes de tratamiento se puede administrar a personas en quienes no han tenido éxito tratamientos anteriores para infección por VHC ("pacientes en quienes fracasó el tratamiento", incluyendo pacientes que no respondieron y quienes tuvieron recaída).

[0612] Las personas a quienes se les ha diagnosticado clínicamente una infección por VHC son de interés particular en muchas configuraciones. En personas infectadas con VHC se identifica la presencia de ARN-VHCA en sangre y/o anticuerpo contra el VHC en suero. Entre estas personas se encuentran pacientes con un anti-VHC ELISA positivo y pacientes con un análisis complementario con inmunotransferencia recombinante (RIBA) positivo. Estas personas también pueden, aunque no necesariamente, tener niveles elevados de ALT en suero.

[0613] Entre las personas que reciben el diagnóstico clínico de infección por VHC se encuentran pacientes que reciben el tratamiento por primera vez (*por ejemplo*, personas que no han sido tratadas anteriormente por VHC, en particular aquellas que no han recibido previamente terapia basada en IFN-α y/o ribavirina) y personas en las que ha fracasado un tratamiento previo para el VHC ("pacientes con fracaso en el tratamiento"). Entre los pacientes con fracaso en el tratamiento (es decir, personas en quienes un tratamiento previo por VHC no redujo en forma significativa o suficiente el título del VHC, *por ejemplo*, una monoterapia con IFN-α previa, una terapia de combinación previa con IFN-α y ribavirina, o una terapia de combinación previa con IFN-α pegilado y ribavirina); y pacientes con recaída (es decir, personas que fueron tratadas previamente por VHC, *por ejemplo*, aquellas que recibieron una monoterapia previa con IFN-α, una terapia de combinación previa con IFN-α y ribavirina, o una terapia de combinación previa con IFN-α pegilado y ribavirina, cuyo título de VHC se redujo y posteriormente se incrementó).

[0614] En configuraciones particulares de interés, algunas personas tienen un título de VHC de por lo menos alrededor de 10^5, de por lo menos alrededor de 5 x 10^5, o de por lo menos alrededor de 10^6, o de por lo menos alrededor de 2 x 10^6 copias de genoma de VHC por mililitro de suero. El paciente puede que esté infectado con cualquier genotipo del VHC (genotipo 1, incluyendo 1a y 1b, 2, 3, 4, 6, etc., y subtipos (*por ejemplo*, 2a, 2b, 3a, etc.)), particularmente, un genotipo difícil de tratar como el genotipo 1 del VHC y algunos tipos y cuasiespecies del VHC en particular.

[0615] Asimismo son de interés personas con VHC positivo (como ya se describió) que presentan fibrosis hepática grave o cirrosis incipiente (Child-Pugh Clase A o inferior no descompensada) o cirrosis más avanzada (Child-Pugh Clase B o C, descompensada) debido a infección crónica por VHC y que están virémicas a pesar de haber recibido previamente un tratamiento antiviral con terapias basadas en IFN-α, o que no pueden tolerar terapias basadas en IFN-α, o que tienen alguna contraindicación contra este tipo de terapias. En configuraciones particulares de interés, personas con VHC positivo con fibrosis hepática grado 3 ó 4 de acuerdo con el sistema de gradación METAVIR son elegibles para el tratamiento con los métodos aquí descritos. En otras configuraciones, personas elegibles para el tratamiento con los métodos de las configuraciones son pacientes con cirrosis descompensada con manifestaciones clínicas, incluyendo pacientes con cirrosis muy avanzada, incluyendo aquellas personas que están en espera de un trasplante de hígado. En otras configuraciones adicionales, entre las personas elegibles para el tratamiento con los métodos aquí descritos se encuentran pacientes con grados de fibrosis incluyendo aquellas con fibrosis incipiente (etapas 1 y 2 según los sistemas de clasificación en etapas METAVIR, Ludwig y Scheuer; o etapas 1, 2, ó 3 según el sistema Ishak).

Preparación de inhibidores de NS3

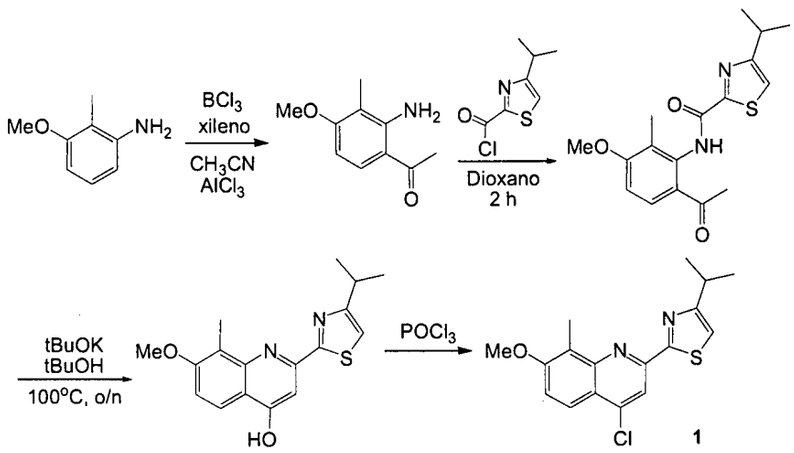
METODOLOGÍA

[0616] Los inhibidores de proteasa del VHC en las secciones siguientes se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos y esquemas que se muestran en cada sección. Las numeraciones de cada una de las secciones siguientes de Preparaciones de Inhibidores de NS3, incluyendo las designaciones de Método General o Procedimiento General, solo están referidas a esa sección específica y no se deben interpretar ni confundir con las mismas numeraciones, de haber alguna, en otras secciones.

PREPARACIÓN DE INHIBIDORES DE NS3: SECCIÓN I

Ejemplo 1:

1.1 Preparación de 2-(4-isopropiltiazol-2-il)-4-cloro-7-metoxi-8-metilquinolina (1)



[0617] 2-(tiazol-2-il)-4-cloro-7-alcoxi-8-alquil-quinolina 2-fenil4-cloro-7-alcoxi-quinolinas opcionalmente sustituidas, tales como 2-(4-isopropiltiazol-2-il)-4-cloro-7-metoxi-8-metilquinolina (**1**) se pueden sintetizar como se indica previamente. 3-Alcoxi-2-alquil-anilinas, tales como 3-metoxi-2-metilanilina, pueden reaccionar con acetonitrilo (CH_3CN) en presencia de ácidos de Lewis, por ejemplo tricloruro de boro y tricloruro de aluminio, para obtener 2-alquil-3-alcoxi-6-acetilanilinas tales como 2-metil-3-metoxi-6-acetilanilina. Las 2-alquil-3-alcoxi-6-acetilanilinas, tales como 2-metil-3-metoxi-6-acetilanilina, se pueden acoplar a un tiazol-2-cloruro de ácido carboxílico opcionalmente sustituido, tal como 4-isopropiltiazol-2-cloruro de carbonilo para obtener un 1-acetil-2-[(tiazol-2-il)-carbonilamino]-3-alquil-4-alcoxi-benceno opcionalmente sustituido, tal como 1-acetil-2-[(4-isopropil-tiazol-2-il)-carbonilamino]-3-metil-4-metoxi-benceno. El 1-acetil-2-[(tiazol-2-il)-carbonilamino]-3-alquil-4-alcoxi-benceno opcionalmente sustituido, tal como 1-acetil-2-[(4-isopropil-tiazol-2-il)-carbonilamino]-3-metil-4-metoxi-benceno, se puede ciclizar bajo condiciones básicas, por ejemplo el tert-butóxido de sodio en tert-butanol, para obtener una 2-(tiazol-2-il)-4-hidroxi-7-alcoxi-8-alquil-quinolina opcionalmente sustituida, tal como 2-(4-isopropiltiazol-2-il)-4-hidroxi-7-metoxi-8-metilquinolina. Finalmente, una 2-(tiazol-2-il)-4-hidroxi-7-alcoxi-8-alquil-quinolina opcionalmente sustituida, tal como 2-(4-isopropiltiazol-2-il)-4-hidroxi-7-metoxi-8-metilquinolina se puede hacer reaccionar con un agente de cloración, por ejemplo oxicloruro de fósforo, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo y similares, para obtener una 2-(tiazol-2-il)-4-cloro-7-alcoxi-8-alquil-quinolina 2-fenil4-cloro-7-alcoxi-quinolina opcionalmente sustituida, tal como 2-(4-isopropiltiazol-2-il)-4-cloro-7-metoxi-8-metilquinolina.

[0618] Preparación de 2-metil-3-metoxi-6-acetilanilina: se agregó tricloruro de boro (solución 1M en diclorometano, 31,4 ml, 31,4 mmol, 1,05 eq.) gota a gota, durante 20 minutos, a 0 °C, a una solución de 3-metoxi-2-metilanilina (4,10 g, 29,9 mmol, 1,0 eq.) en xilenos (48 ml).

Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a una temperatura de 0 °C, luego se agregó acetonitrilo (4,06 ml, 77,71 mmol, 2,6 eq.) gota a gota manteniendo la mezcla de reacción a una temperatura entre 0–10 °C. Se siguió agitando durante otros 30 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. Se transfirió la mezcla de reacción a un embudo de adición, usando diclorometano (20 ml) para enjuagar el matraz de la reacción inicial. Se agregó esta solución gota a gota a una suspensión agitada de tricloruro de aluminio (4,18 g, 31,38 mmol, 1,05 eq.) en diclorometano (10 ml) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción resultante se calentó bajo reflujo durante 15 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C y se agregó lentamente ácido clorhídrico 2M (120 ml) enfriado con hielo, produciéndose una suspensión de color amarillo claro. Luego se agitó la suspensión a una temperatura de 80 °C durante aproximadamente 90 minutos hasta obtener una solución amarilla transparente. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y se removió el solvente bajo vacío. El sólido obtenido se lavó con éter dietílico (2 x 5 ml) y se recogió por medio de filtración para producir 2,31 g (43%) del compuesto base en forma de un sólido color beige. RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,66 (d, J = 8,98 Hz, 1 H), 6,45 (br. s, 2 H), 6,31 (d, J = 9,14 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 2,02 (s, 3 H). LC-MS: 97% (UV), t_R 1,16 minutos, m/z $[M+1]^+$ 180,10.

[0619] Preparación de 1-acetil-2-[(4-isopropil-tiazol-2-il)-carbonilamino]-3-metil-4-metoxi-benceno: Se agregó cloruro de oxalilo (5,71 g, 45 mmol, 3,0 eq) gota a gota, a temperatura ambiente, a una solución de 4-isopropil-tiazol-2-ácido carboxílico (3,85 g, 22,5 mmol, 1,5 eq) en tolueno (40 ml). Se siguió agitando a temperatura ambiente hasta que se detuvo el burbujeo. Posteriormente la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 1 hora más. El análisis por cromatografía líquida-espectrometría de masas (LCMS) de una alícuota desactivada con metanol reveló la conversión total del ácido en el cloruro del ácido. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y el solvente se eliminó bajo vacío. Se diluyó el residuo con dioxano seco (40 ml). Se agregó diisopropiletilamina (3,9 g, 30 mmol, 2 eq.) gota a gota, seguida de 2-metil-3-metoxi-6-acetilanilina (2,7 g, 15,0 mmol, 1,0 eq). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 horas. El análisis por cromatografía líquida-espectrometría de masas mostró conversión completa del material de partida en producto. Se eliminó el solvente bajo vacío y el residuo se disolvió con acetato de etilo (75 ml). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se eliminó bajo vacío. Se purificó el residuo por medio de cromatografía flash utilizando un gradiente de heptanos:acetato de etilo (4:1 a 6:4). Se combinaron las fracciones relevantes y el solvente se eliminó bajo vacío

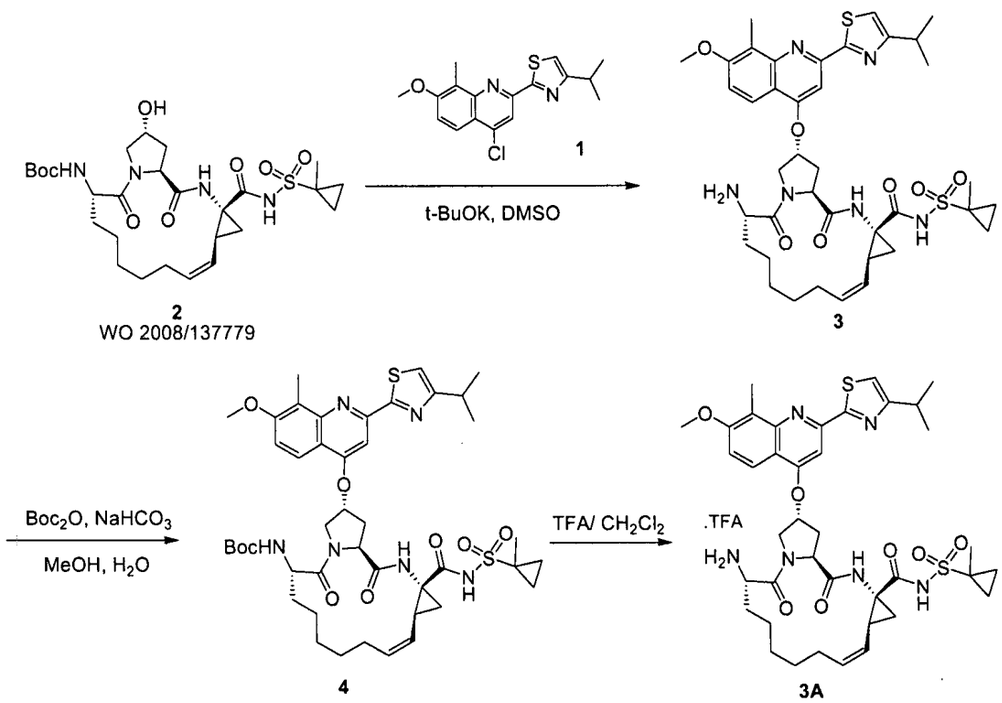
para producir 4,55 g (91%) del compuesto base en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ^{1}H (500 MHz, CDCl3) □ ppm 11,28 (br. s, 1 H), 7,76 (d, J = 8,70 Hz, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 6,79 (d, J = 8,70 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,23 (spt, J = 6,89 Hz, 1 H), 2,59 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 1,42 (d, J = 6,87 Hz, 6 H). LC-MS: 99% (UV), tR 2,24 minutos, m/z [M+1]+ 333,05.

[0620] Preparación de 2-(4-isopropiltiazol-2-il)-4-hidroxi-7-metoxi-8-metilquinolina: Se agregó tert-butóxido de sodio (3,20 g, 28,6 mmol, 2,1 eq.) en porciones, a temperatura ambiente, a una solución de 1-acetil-2-[(4-isopropil-tiazol-2-il)-carbonilamino]-3-metil-4-metoxi-benceno (4,52 g, 13,6 mmol, 1,0 eq.) en tert-butanol seco (45 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 90 °C durante 4 horas. El análisis por cromatografía líquida-espectrometría de masas mostró que la reacción era completa. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con bisulfato de potasio 1M acuoso (75 ml), agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se eliminó bajo vacío para producir 4,63 g (99%) del compuesto base de forma de un sólido blancuzco. RMN ^{1}H (500 MHz, CDCl3) □ ppm 9,59 (br. s, 1 H), 8,26 (d, J = 9,16 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,03 (d, J = 9,16 Hz, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,20 (spt, J = 6,87 Hz, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 1,39 (d, J = 7,02 Hz, 6 H). LC-MS: 95% (UV), tR 2,24 minutos, m/z [M+1]+ 315,15.

[0621] Preparación de 2-(4-isopropiltiazol-2-il)-4-cloro-7-metoxi-8-metilquinolina (1): se cargó 2-(4-isopropiltiazol-2-il)-4-hidroxi-7-metoxi-8-metilquinolina (4,63 g, 13,6 mmol, 1,0 eq.) en un balón de destilación de 100 ml. Se agregó oxicloruro de fósforo (45 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 3 horas. El monitoreo de la mezcla de reacción por medio de RMN ^{1}H mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el solvente se eliminó bajo vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (80 ml) y la mezcla de reacción se enfrío hasta 0 °C. Se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 2M en porciones hasta que el pH de la fase acuosa llegó a 14 (agitando la mezcla de reacción durante 1 minutos entre cada adición de NaOH). Se separaron las dos capas y la capa orgánica se lavó luego con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se eliminó bajo vacío para producir 4,11g (91%) del compuesto base 1 en forma de un sólido de color marrón pálido. RMN ^{1}H (500 MHz, CDCl3) □ ppm 8,28 (s, 1 H), 8,09 (d, J = 9,16 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 9,16 Hz, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 3,20 (spt, J = 6,87 Hz, 1 H), 2,73 (s, 3 H), 1,40 (d, J = 6,87 Hz, 6 H).

1.2 Síntesis de los precursores macrocíclicos

Esquema 1A



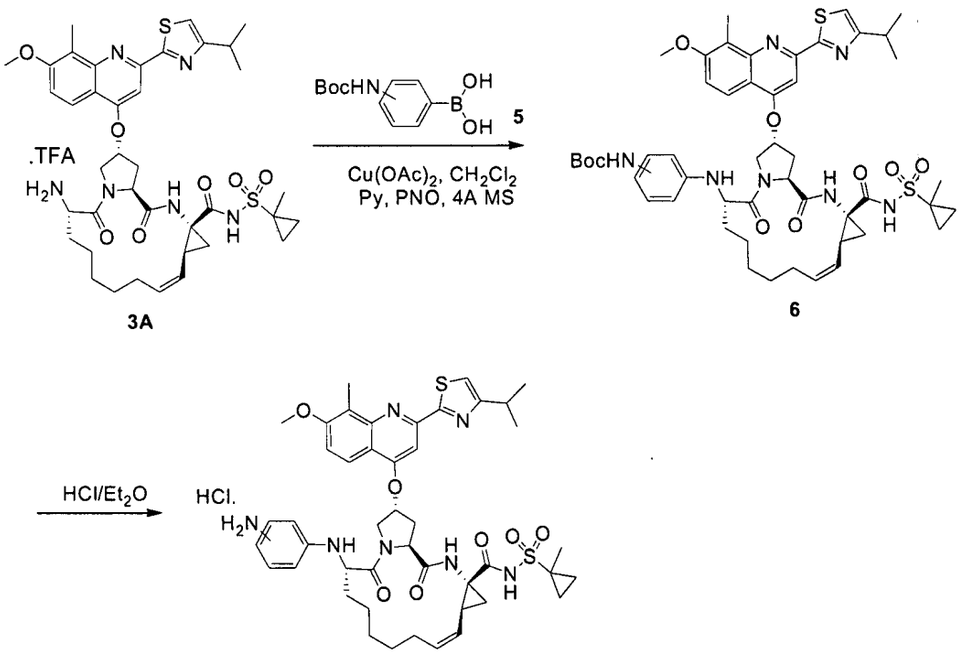
[0622] El compuesto **2** se sintetizó de acuerdo con WO 2008/137779. A una solución del compuesto **2** (1,56 g, 2,67 mmol) en 30 ml of DMSO se agregó t-BuOK (1,5 g, 13,35 mmol) en porciones a temperatura ambiente, luego se agitó la mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se agregó el compuesto **1** (1,065 g, 3,2 mmol); se agitó la mezcla resultante a una temperatura de 30°C durante 12 h y se monitoreó la reacción por medio de LC-MS. Después de que se completó la reacción, se enfrió la mezcla con agua helada y se desactivó agregando agua helada (2 ml). Posteriormente, se extrajo la mezcla con acetato de etilo (50 ml×3), se acidificó la capa acuosa hasta pH=6 y se extrajo con acetato de etilo (30 ml×3); las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el solvente bajo presión reducida para obtener el compuesto **3** crudo.

[0623] A una solución del compuesto **3** crudo (2 g, 2,67 mmol) en 30 ml de MeOH y agua (1 ml) se agregó Boc_2O (873 mg, 4,0 mmol) y NaHCO3 (672 mg, 8,0 mmol) en porciones a temperatura ambiente; luego se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de que se completó la reacción, se evaporó el solvente y se purificó el residuo por medio de cromatografía flash (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto **4** (1,55 g, 66%).

[0624] A una solución del compuesto **4** (1,55 g, 1,76 mmol) en 6 ml de CH_2Cl_2 se agregaron 3 ml de ácido trifluoroacético (TFA). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2h. Posteriormente, se evaporó el solvente, se diluyó la mezcla con acetato de etilo (150 ml), se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato de

sodio anhidro y se eliminó el solvente bajo presión reducida para obtener el compuesto **3A** (1,3 g, 95%).

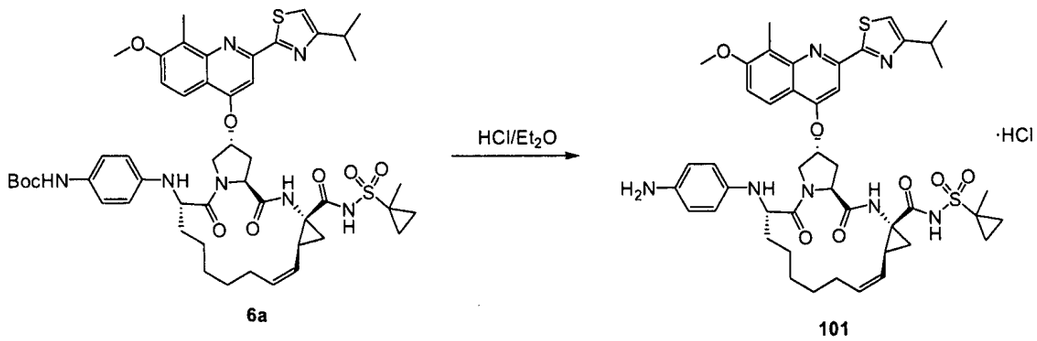
Esquema 1B



Fórmula 1B

[0625] Una mezcla del compuesto **3A** (1 eq.), ácido fenilborónico **5** sustituido (3 eq.), $Cu(OAc)_2$ (2 eq.), piridina (10 eq.), n-oxido de piridina (1 eq.) y tamices moleculares 4Å en diclorometano (4 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de oxígeno. Se monitoreó la reacción por medio de LC-MS. Después de que se completó la reacción, se eliminó el sólido mediante filtración, se eliminó el solvente y la mezcla cruda se purificó por medio de prep-TLC o prep-HPLC para producir el compuesto **6**. La solución del compuesto **6** en una solución de HCl/Et_2O (5 ml) se agitó a una temperatura de 0°C protegida con nitrógeno durante 1,5 h. La mezcla resultante se secón con vacío para producir un compuesto con la **Fórmula 1B.**

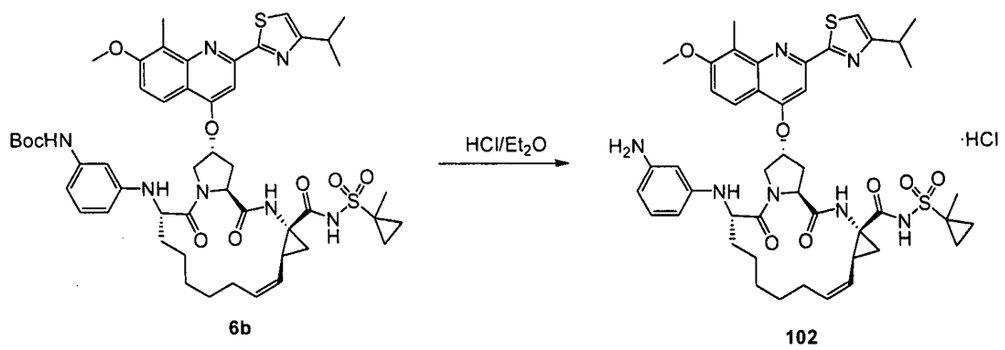
1.3 Síntesis del compuesto **101**



6a **101**

[0626] La solución del compuesto **6a** en una solución de HCl/Et_2O (5 ml) se agitó a una temperatura de 0°C protegida con nitrógeno durante 1,5 h. La mezcla resultante se secón con vacío para producir el compuesto base **101**. 5 mg, 46%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 870,2.

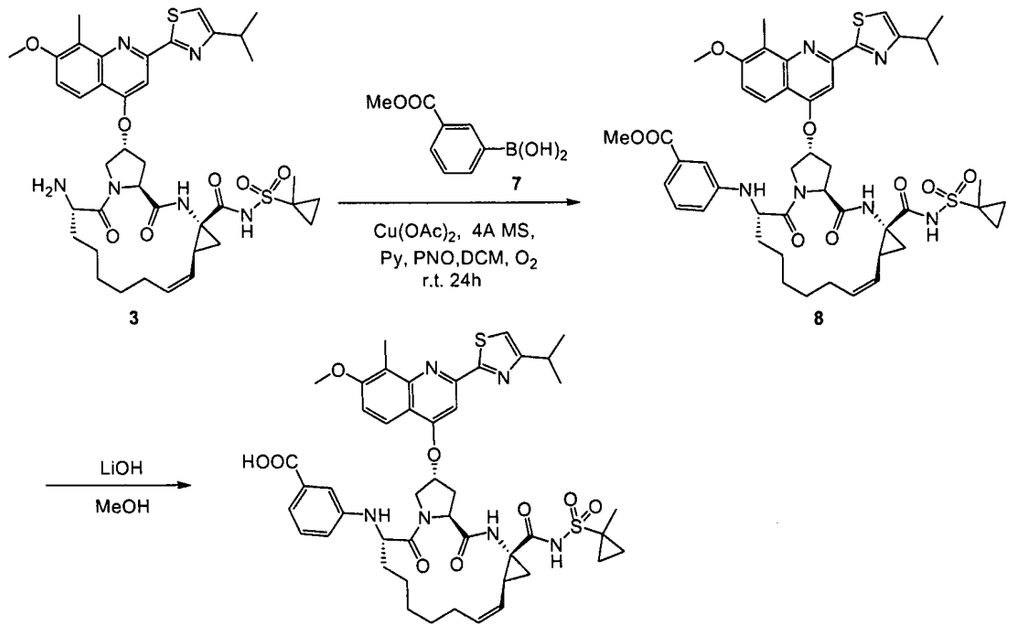
1.4 Síntesis del compuesto **102**



6b **102**

[0627] Se preparó el compuesto **102** siguiendo un procedimiento similar al del compuesto **101**. 6 mg, 46%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 870,2.

1.5 Síntesis del compuesto **103**



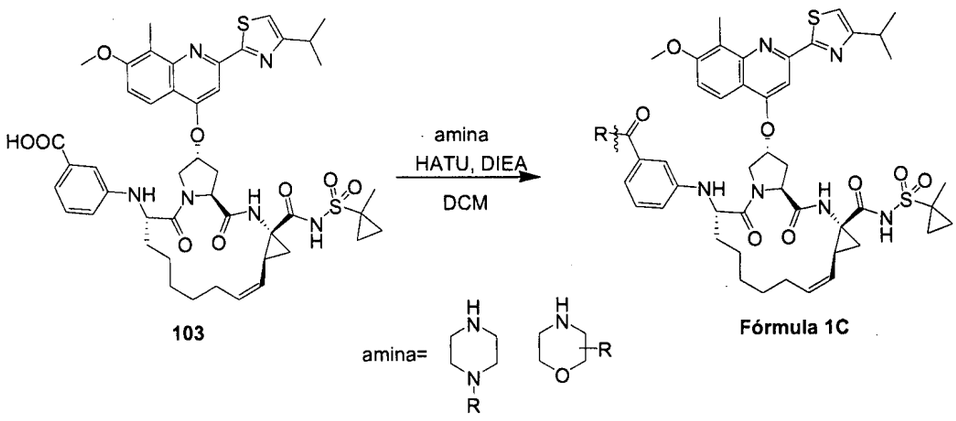
103

[0628] Una mezcla del compuesto **3** (400 mg, 0,52 mmol), ácido borónico **7** (276,6 mg,1,54mmol), $Cu(OAc)_2$ (188 mg,1,04 mmol), piridina (410,8 mg, 5,2mmol), n-oxido de piridina (247 mg, 2,6mmol) y tamices moleculares 4A en diclorometano (20mL) se agitó durante 24 h a temperatura ambiente en atmósfera de oxígeno, Se monitoreó la reacción por medio de TLC. Después de que se completó la reacción, se filtró el sólido y la mezcla cruda se purificó mediante columna para producir el compuesto **8** crudo (800 mg, pureza 20%).

[0629] Se disolvió el compuesto **8** (800 mg, pureza 20%) en 10 ml de metanol, LiOH (240 mg) y se agregaron 2 ml de agua; la mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche; después de completar la reacción, se enfrió la mezcla con agua helada, se agregó HCl 2M para acidificar la muestra hasta pH=3-4, luego se extrajo la mezcla con EtOAc, se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se eliminó el solvente bajo presión reducida, se purificó el crudo mediante prep-HPLC, y se obtuvieron 120 mg del compuesto **103**. MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 898,8.

1.6 Síntesis de la librería de amidas

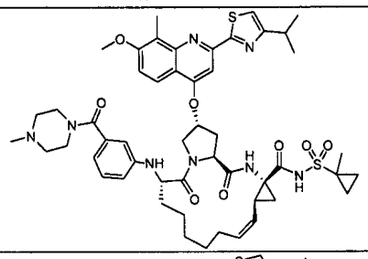
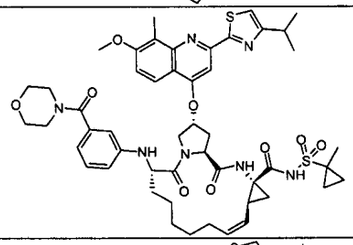
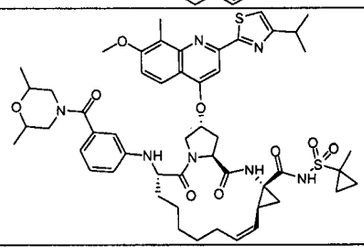
Esquema 1C

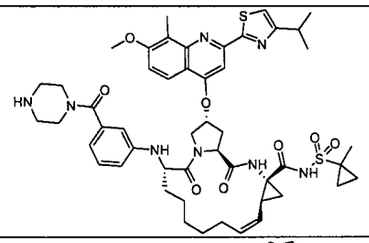
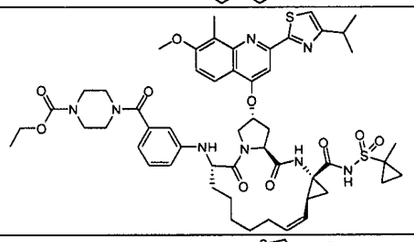
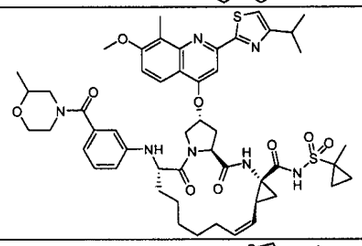
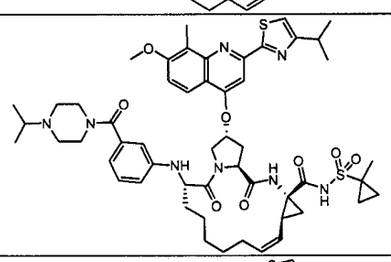
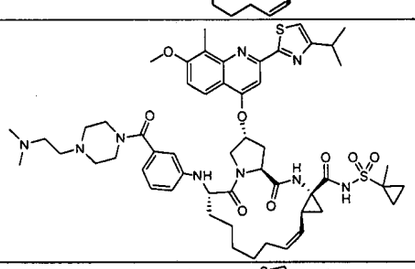
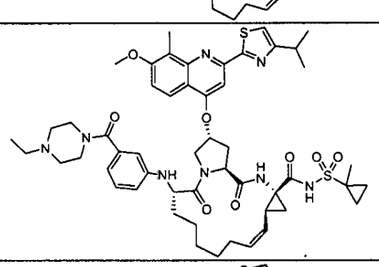
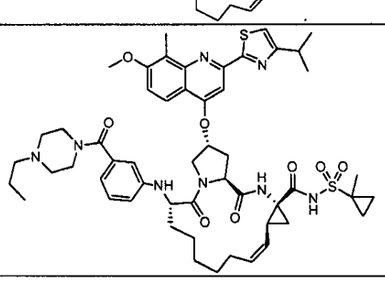


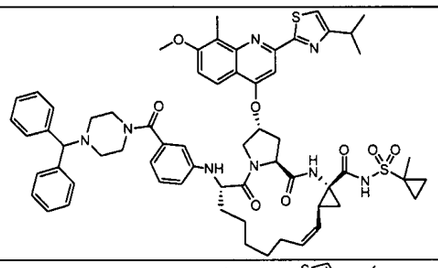
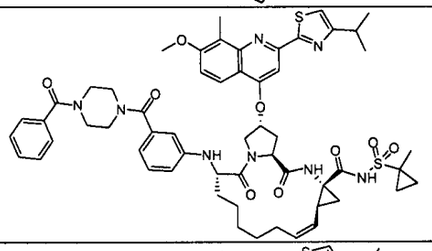
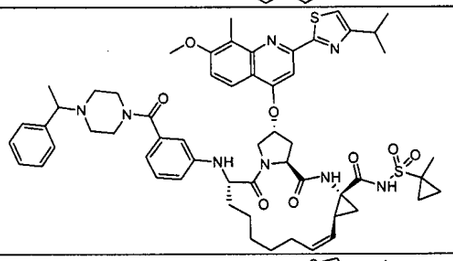
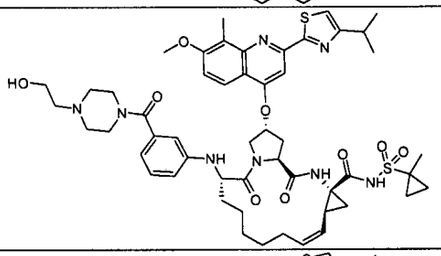
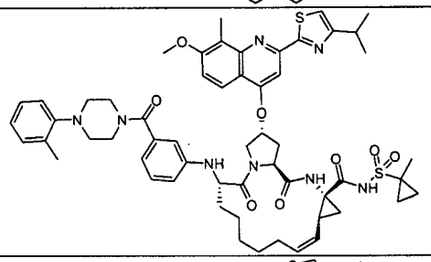
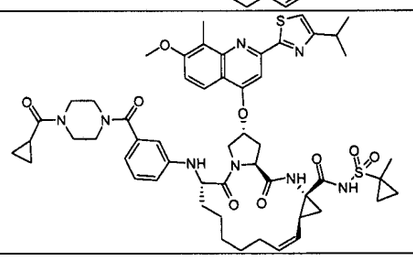
[0630] A una solución del compuesto **103** (1 eq) en DCM seco (5 ml), se agregó amina (1,5 eq.), seguida por la adición de DIEA (5 eq) y HATU (1,8 eq); la mezcla de reacción fue protegida con nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó y concentró para producir residuo. El residuo se purificó por medio de prep-HPLC para obtener el compuesto final con la **Fórmula 1C.**

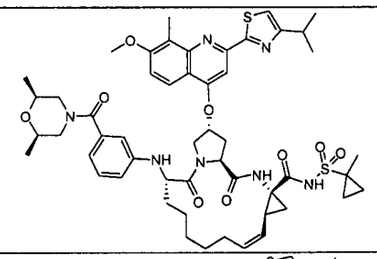
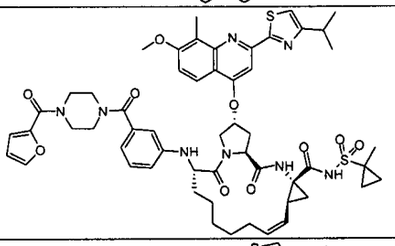
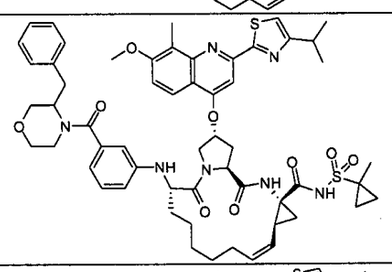
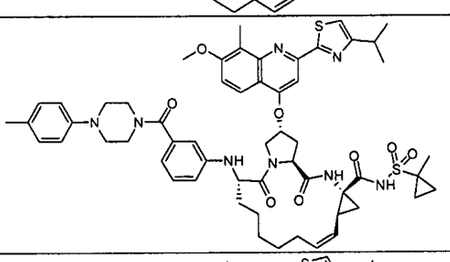
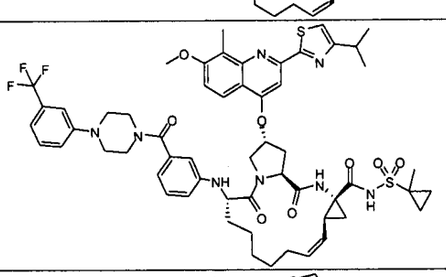
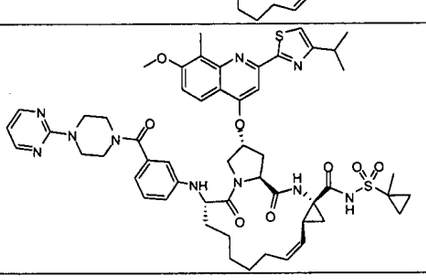
[0631] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento anterior.

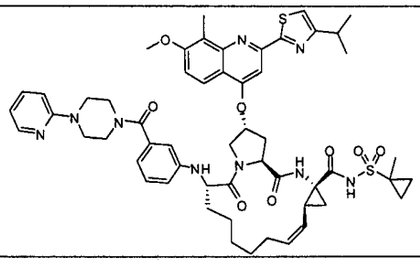
Tabla 1. Compuestos preparados de acuerdo con el **Esquema 1C.**

Compuesto	Estructura	Rendimiento
104		28,1 mg, 26%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 981,1
105		60 mg, 62%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 968
106		10 mg, 45%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 996,4

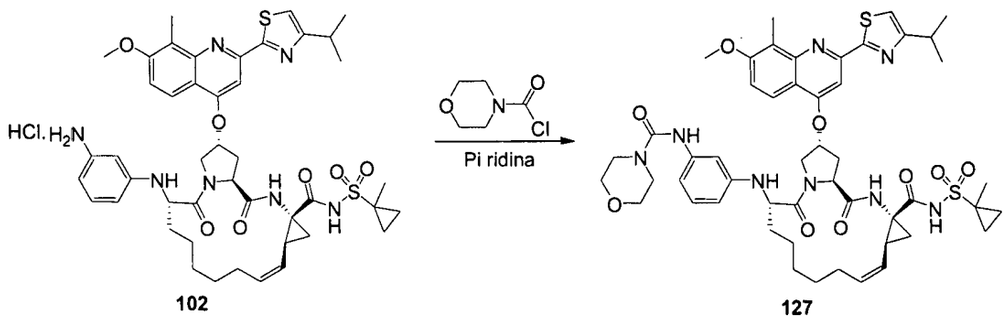
107		31 mg, 32%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 967,3
108		20 mg, 46%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 1039
109		14 mg, 34%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 982,1
110		7 mg, 16%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 1011
111		10,7 mg, 23%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 1039
112		27,8 mg, 62%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 995,1
113		20,9 mg, 46%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 1009

114		10,3 mg, 21%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 1133
115		12 mg, 25%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 1073
116		11 mg, 23%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 1071
117		12 mg, 27%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 1011,3
118		14 mg, 30%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 1057
119		19 mg, 41%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 1035

120		14 mg, 32%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 996,2
121		11 mg, 23%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 1061
122		11 mg, 25%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 1058,5
123		12 mg, 27%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 1057,4
124		9,7 mg, 21%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 1111,3
125		6,4 mg, 16%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 1045,4

126		6,8 mg, 16%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 1044,4

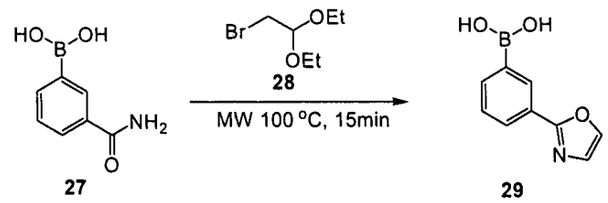
1.7 Síntesis del compuesto **127**



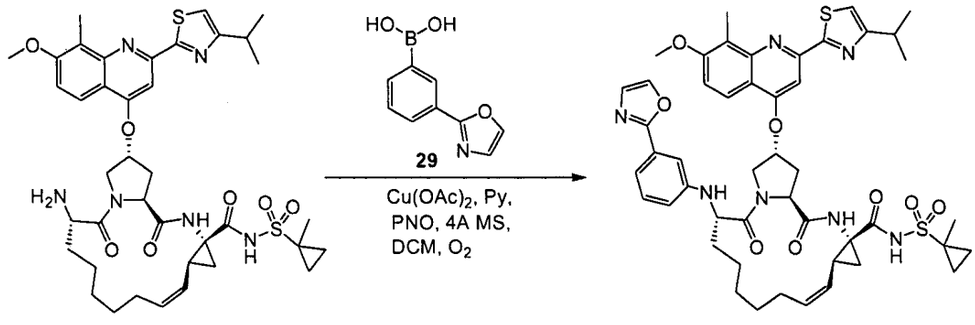
102 **127**

[0632] A una solución agitada del compuesto **102** (25 mg, 1 eq) en piridina (11,5 ml, 143 mmol) se agregó morfolina-4-cloruro de carbonilo (10,2 ml, 132 mmol). La solución de la reacción se agitó durante 2 h at 40 °C. Luego se desactivó con agua y se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se secó y concentró para producir el residuo, el cual se purificó por medio de prep-HPLC para obtener el compuesto **127**. 26 mg, 50%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 983,1.

1.8 Síntesis del compuesto **128**



27 **29**



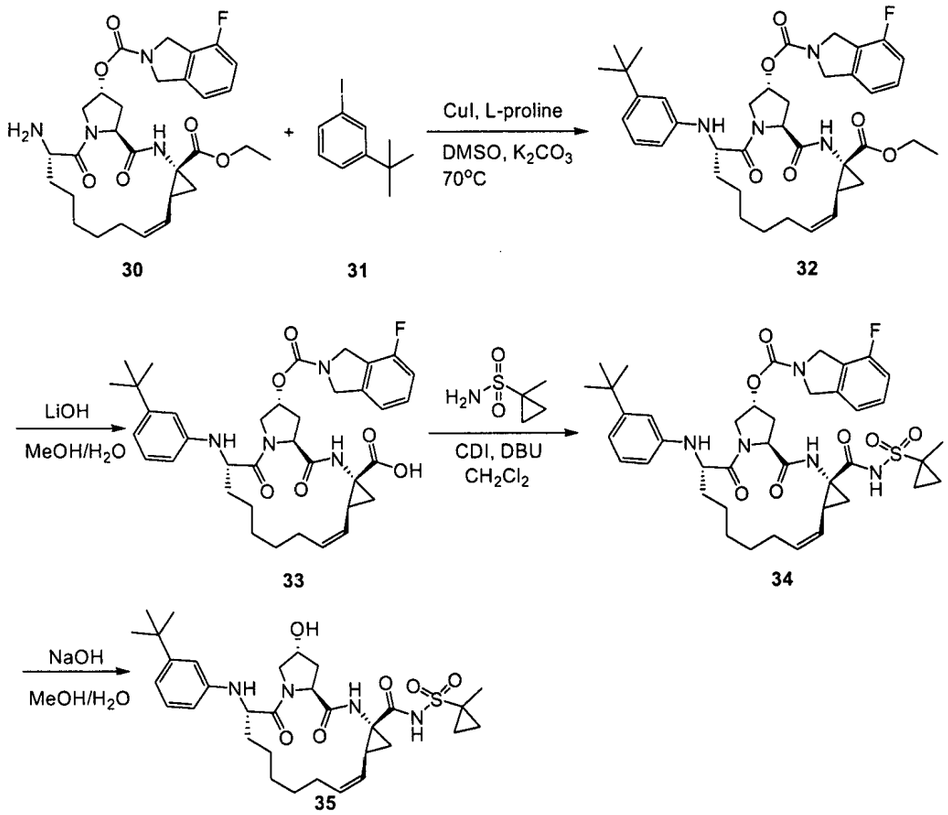
3 **128**

[0633] El compuesto **27** y el **28** se colocaron en un tubo de microondas; la solución de reacción se calentó hasta 100°C durante 15 minutos. Luego la reacción se desactivó con

salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se secó sobre vacío para producir el compuesto crudo **29.** El compuesto base se purificó por medio de prep-TLC eluido por EtOAc (230 mg, 100%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 189,8, RMN ^1H: (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 15,2 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,65 (s, 1H).

[0634] El compuesto **128** se sintetizó siguiendo el primer paso de la síntesis del compuesto **103**, excepto que se usó el compuesto **29** en lugar del compuesto **7**. 32 mg, 13%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 922,1.

1.9 Síntesis del compuesto **200** y **129**



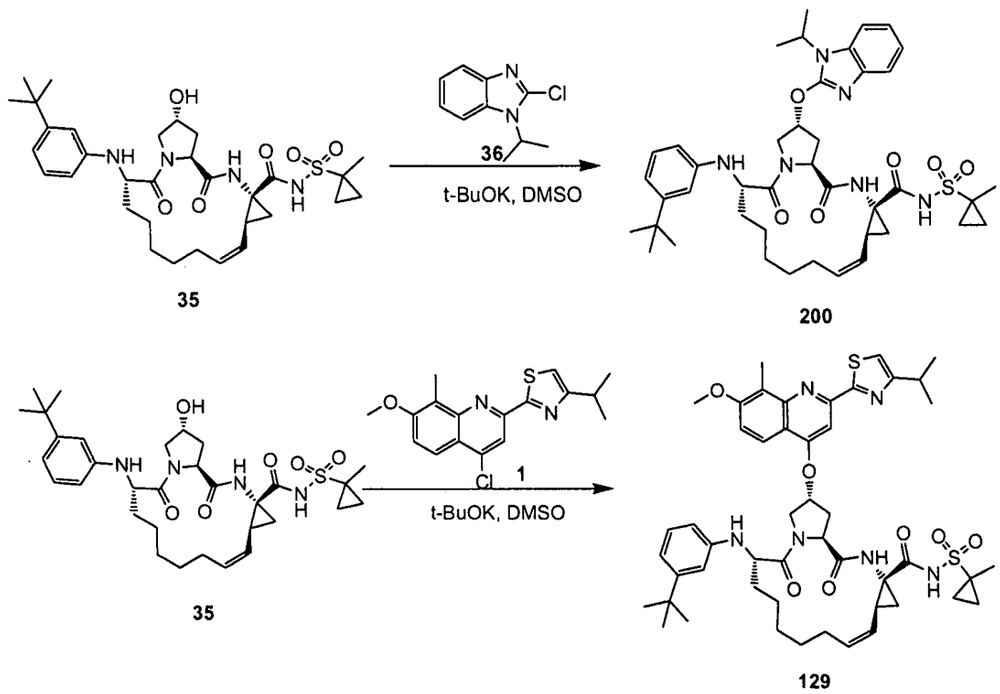
30 **31** **32** **33** **34** **35**

[0635] El compuesto **30** (850 mg, 1,5 mmol), CuI (57 mg, 0,3 mmol), L-prolina (69 mg, 0,6 mmol) y K_2CO_3 (1,24 g, 9 mmol), se colocó en un tubo (40 ml), se evacuó y se volvió a llenar con argón. Se agregaron en forma sucesiva DMSO (10 ml) y 1-tert-butil-3-iodobenceno **31** (1,95 g, 7,5 mmol). Se selló el tubo y se calentó a 70°C durante 48 horas. La reacción se monitoreó con LCMS; luego de que se consumió el material, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (200 ml)y se filtró. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró en vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía flash (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto **32** (350 mg, 35%).

[0636] A una solución del compuesto **32** (350 mg, 0,51 mmol) en metanol (20 ml) y agua (1 ml) se agregó LiOH (144 mg, 6,0 mmol) en porciones; se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Después de que se completó la reacción, se evaporó el solvente, se acidificó el residuo con HCl (1N) acuoso hasta un pH=5-6, luego se extrajo la mezcla con acetato de etilo, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para obtener el compuesto crudo **33** (400 mg, 119%).

[0637] Una mezcla del compuesto **33** (350 mg crudo, 0,53 mmol) y CDI (172 mg, 1,06 mmol) en 10 ml de CH_2Cl_2 seco se agitó a reflujo durante 2 horas bajo protección con nitrógeno. LCMS detectó el intermedio formado. Luego se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, y se agregaron sulfonamida (287 mg, 2,12 mmol) y DBU (323 mg, 2,12 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante 15 horas. Cuando se completó la reacción, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se agregó agua (10 ml), se acidificó con HCl (1M) acuoso hasta un pH =5-6, se extrajo con EtOAc (30 ml x 3), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante prep-TLC (PE:EA = 1:1) para obtener el compuesto **34** (200 mg, 48%).

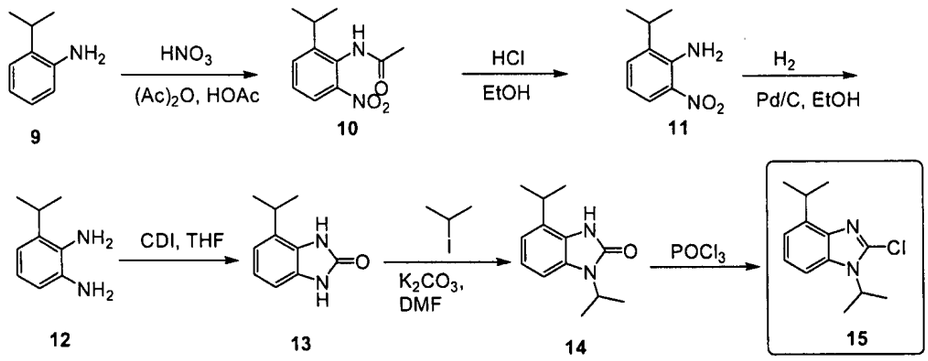
[0638] A una solución del compuesto **34** (200 mg, 0,257 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó una solución de NaOH (308 mg, 7,7 mmol) en H_2O (1,5 ml), la mezcla se calentó a 50°C. La reacción se monitoreó por medio de LCMS. Cuando se completó la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se eliminó el solvente bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se acidificó con HCl (1M) acuoso hasta un pH = 5~6 y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron bajo presión reducida para obtener el compuesto **35** crudo, el cual se usó directamente en el paso siguiente (180 mg crudo, 114%).



[0639] El compuesto **200** (26,3 mg, 12%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 773,2) y el **129** (6,3 mg, 9%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 911,4) se prepararon de acuerdo con el procedimiento general que se indicó antes.

Ejemplo 2: Análogos de benzoimidazol

2.1 Síntesis del precursor del compuesto **15**



[0640] A una solución del compuesto **9** (5 g, 37,0 mmol) en 20 ml de ácido acético y 7 ml de anhídrido acético se agregaron 3,1 ml de ácido nítrico fumante a una temperatura de 0°C. La solución se agitó durante otra hora, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se siguió agitando durante 16 h. El análisis por TLC mostró que la reacción estaba completa. Se vertió la mezcla de reacción en agua helada y se dividió entre EtOAc y agua. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se secaron sobre NaSO4, se filtraron y concentraron en vacío para producir aceite marrón. La purificación por medio de cromatografía flash produjo el compuesto **10** en forma de un sólido blanco (2,5g, 30,5%).

[0641] Una solución agitada del compuesto **10** (2,5 g, 11,3 mmol) en 15 ml de etanol y 20 ml de ácido clorhídrico concentrado se calentó a reflujo durante 17 h. El análisis por TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo. Se basificó la mezcla con hidróxido de sodio acuoso al 5%. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó muy bien con agua. Se obtuvo el compuesto **11** en forma de un sólido amarillo (2,0 g, 98%).

[0642] A una suspensión de Pd/C (0,2 g) en 10 ml de etanol se agregó una solución del compuesto **11** (2,0 g, 11,1 mmol) en 20 ml de etanol. Se agitó la mezcla de reacción bajo atmósfera de hidrógeno (30 psi) a 25°C durante 16 h. El análisis por TLC mostró que la reacción estaba completa. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado para obtener el compuesto **12** en forma de un sólido marrón (1,6 g, 96%).

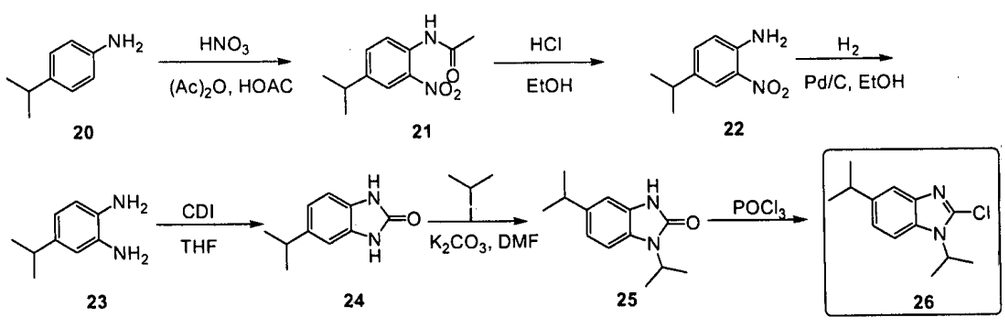
[0643] A una solución del compuesto **12** (2 g, 13,3 mmol) en 30 ml de THF anhidro se agregó CDI (8,69 g, 53,3 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El análisis por TLC mostró que la reacción estaba completa. Todos los volátiles se eliminaron bajo

presión reducida. El residuo se diluyó con 10 ml of agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para producir un sólido marrón. La purificación mediante recristalización en CH_2Cl_2 produjo el compuesto **13** en forma de un sólido blancuzco (1,7 g, 72,6%).

[0644] A una solución del compuesto **13** (100 mg, 0,567 mmol) en 1 ml de DMF se agregó K_2CO_3 (157 mg, 1,135 mmol) y 2-iodopropano (193 mg, 1,135mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16h. El análisis por TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se diluyó con 3 ml de agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para obtener un sólido marrón. La purificación por medio de TLC produjo el compuesto **14** en forma de un sólido amarillo (34 mg, 27%) RMN ^1H (400MHz, CDCl3) δ 11,1 (s, 1H), 6,99-7,09 (m, 3H), 4,79 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 1,61 (d, *J*=7,2 Hz, 6H), 1,38 (d, *J*=6,8 Hz , 6H).

[0645] La solución del compuesto **14** (290 mg, 1,33mmol) en 4 ml de $POCl_3$ se calentó hasta reflujo durante 16h. El análisis por TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se vertió en agua helada, se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (20 ml×3); las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se eliminó el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto **15** (240 mg, 76%). El compuesto crudo **15** se usó directamente en la síntesis del compuesto **201.**

2.2 Síntesis del precursor del compuesto **26**



[0646] E un matraz se colocó el compuesto **20** (15 g) y HOAc (63 ml) en un baño de agua helada. Se agregó Ac_2O (21 ml) en porciones para mantener la temperatura por debajo de 15°C; luego se agregó ácido nítrico fumante en porciones para mantener la temperatura por debajo de 15°C.Al cabo de 1 hora y 30 minutos, se agregaron 600 ml de agua para detener la reacción. Se producen sólidos amarillos separados; se purificó el sólido por medio de recristalización (HOAc) para producir el compuesto **21** en forma de un sólido amarillo (9,8 g, 39,8%).

[0647] El compuesto **21** (5 g, 22,5 mmol), EtOH HCl concentrado (20 ml, 33,8mmol) se colocaron bajo reflujo en un matraz. Se dejó reposar la mezcla durante la noche. Luego se agregó agua (100 ml), se alcalizó la mezcla con NaOH acuoso y se extrajo con EtOAc. Luego se segó y concentró para producir el compuesto **22** (3,8 g, 94%).

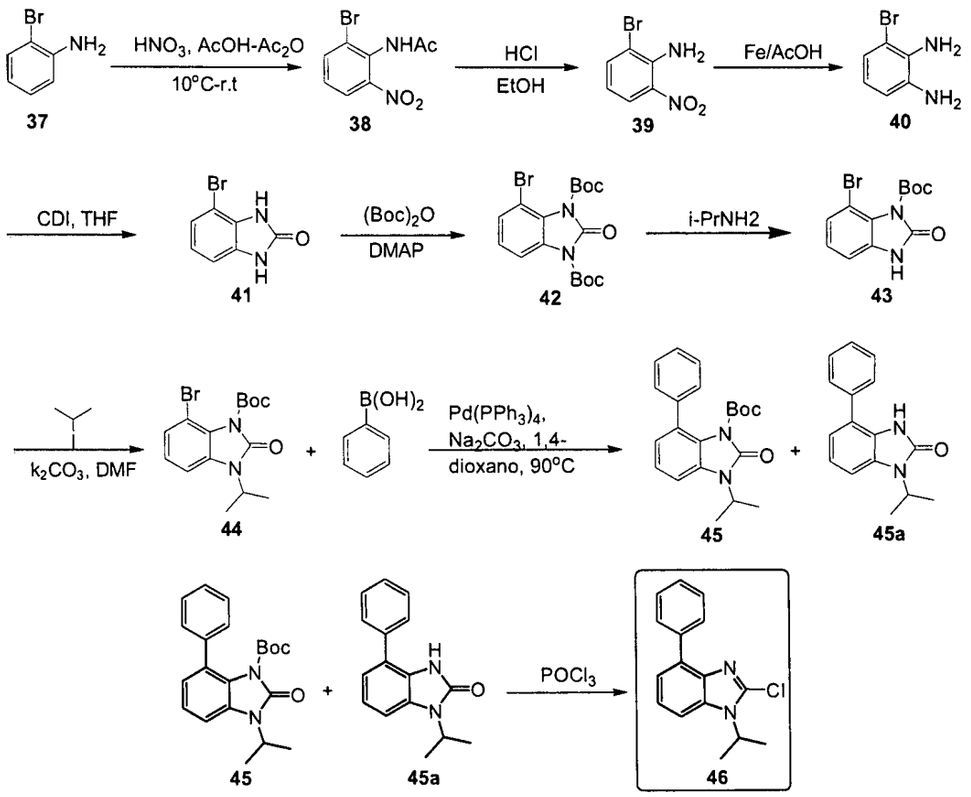
[0648] A una solución del compuesto **22** (2,2 g) en 50 ml de etanol se agregó Pd/C (700 mg). La mezcla resultante se agitó durante la noche bajo atmósfera de hidrógeno (30 psi) a temperatura ambiente. El análisis por TLC mostró que la reacción estaba completa. Luego se filtró y concentró para producir el compuesto **23** (1,69 g, 92%).

[0649] A una solución del compuesto **23** (1,5 g, 10 mmol) en 10 ml de THF anhidro se agregó CDI (6,52 g, 40 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente; se agregó agua (50 ml) antes de que se detuviera la reacción. Se separó un sólido blanco y se filtró para obtener el producto sólido; se purificó por medio de cromatografía en columna para producir el compuesto **24** (1,1 g, 62,5 %).

[0650] A una solución del compuesto **24** (500 mg, 2,8 mmol) en 5mL de DMF se agregó K_2CO_3 (579 mg, 4,2 mmol) y 2-iodopropano (714 mg, 4,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16h. El análisis por TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se diluyó con 10 ml of agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para producir un sólido marrón. La purificación por medio de TLC produjo el compuesto **25** en forma de un sólido amarillo (138 mg, 22,2%).

[0651] La solución del compuesto **25** (600 mg, 2,75 mmol) en 4mL de $POCl_3$ se calentó a reflujo durante 16h. El análisis por TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se vertió en agua helada, se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso se saturó y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3); las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se eliminó el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto **26** (159 mg, 24%). El compuesto crudo **26** se usó directamente en la síntesis del compuesto **202.**

2.3 Síntesis del precursor del compuesto **46**



[0652] A una solución del compuesto **37** (20 g, 0,116 mol) en AcOH (65 ml) se agregó Ac_2O (22 ml) lentamente a 10°C; luego se agregó HNO_3 gota a gota a la misma temperatura, luego se entibió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc; las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro; luego se eliminó el solvente bajo presión reducida y se recristalizó el producto crudo con diclorometano-ciclohexano para obtener el compuesto **38** (5,5 g, 18,3%).

[0653] A una solución del compuesto **38** (5,5 g, 21,2 mmol) en etanol (50 ml) se agregó HCl concentrado (30 ml); la mezcla resultante se calentó hasta reflujo durante la noche y se monitoreó la reacción por medio de TLC. Después de que se completó la reacción, se enfrió la mezcla con agua helada, se basificó con NH_3H_2O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se eliminó el solvente bajo presión reducida. El producto crudo **39** (4,2 g, 91,3%) se usó directamente en el próximo paso. RMN ^1H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, J = 2,4 Hz , 1H), 7,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H).

[0654] A una solución del compuesto **39** (1,5 g) en metanol (15 ml) se agregó polvo de hierro (1,17 g, 20,9 mmol) y AcOH (376 mg, 6,27mmol) a una temperatura de 0°C; luego se entibio la mezcla hasta temperatura ambiente y se agito durante la noche; la reacción se

monitoreó por medio de TLC. Después de que se completó la reacción, se filtró el sólido y el filtrado se enfrió con agua helada, se basificó con $NH_3.H_2O$ y se extrajo con EtOAc; las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó bajo presión reducida. La purificación por medio de cromatografía flash el compuesto **40** en forma de un sólido marrón (0,7 g, 54%).

[0655] A una solución del compuesto **40** (10 g, 53,5 mmol) en THF anhidro (100 ml) se agregó CDI (17,5 g, 107 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se monitoreó la reacción por medio de TLC. Después de que se completó la reacción, se eliminó el solvente bajo presión reducida y se neutralizó el residuo con HCl acuoso (2M). El sólido se filtró y recogió y se secó sobre vacío para obtener el compuesto **41** (6,1 g, 54,4%). RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 11,03 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8 Hz , 1H), 6,84-6,93 (m, 2H).

[0656] A una solución del compuesto **41** (100 mg, 0,47 mmol) en THF anhidro (2 ml) se agregó Boc_2O (409,8 mg, 1,88 mmol) y luego, DMAP (57 mg, 0,47 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se monitoreó la reacción por medio de TLC. Después de que se completó la reacción, se eliminó el solvente bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (PE:EA = 3:1) para obtener el compuesto **42** (170 mg, 87,6%).

[0657] A una solución del compuesto **42** (65 mg, 0,16 mmol) en THF anhidro (2 ml) se agregó isopropilamina (18,6 mg, 0,32 mmol); la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El análisis por TLC mostró que la reacción estaba completa. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y el producto crudo **43** se usó directamente en el próximo paso. RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 9,02 (s, 1H), 7,27-7,13 (m, 1H), 6,98-6,92 (m, 2H), 1,60 (s, 9H).

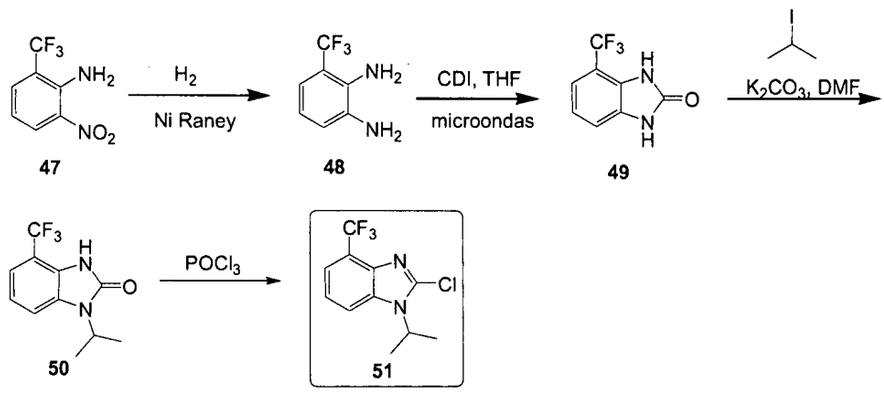
[0658] A una solución del compuesto **43** (50,0 mg, 0,16 mmol) en DMF anhidro (1,5 ml) se agregó K_2CO_3 (44 mg, 0,32 mmol) y 2-iodopropano (54 mg, 0,32mmol); la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y La reacción se monitoreó con TLC. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml), se neutralizó con HCl acuoso (2M) y se extrajo con EtOAc (15 ml×3); las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro; luego se eliminó el solvente bajo presión reducida, El producto crudo se purificó con prep-TLC para obtener el compuesto **44** (25 mg, 44%). RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,19-7,17 (m, 1H), 6,99-6,92 (m, 2H), 4,62-4,54 (m, 1H), 1,61(s, 9H), 1,46 (d, J =8,0 Hz, 6H).

[0659] En un matraz se agregaron el compuesto **44** (110 mg, 0,31 mmol), Na_2CO_3 (65,7 mg, 0,62 mmol), ácido fenilborónico (75,8 mg, 0,62 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (71,6 mg, 0,062

mmol). El matraz se desgasificó tres veces con nitrógeno; luego se agregaron 1,4-dioxano (2 ml) y una gota de agua; la mezcla resultante se calentó hasta reflujo durante la noche bajo protección con nitrógeno. Después de que se completó la reacción, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (20 ml). Se filtró el sólido y el filtrado se concentró en vacío. El residuo resultante se purificó por medio de prep-TLC para producir una mezcla del compuesto **45** y el **45a** (105 mg, 73%).

[0660] En un matraz se agregaron el compuesto **45** y el **45a** (105 mg); luego se añadieron 3 ml de $POCl_3$ y la mezcla resultante se calentó hasta reflujo durante la noche. Después de que se completó la reacción, se eliminó el solvente y el producto crudo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se basificó con NH_3H_2O acuoso. Las capas orgánicas se separaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro; se eliminó el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto **46** (50 mg, 61,7%). El compuesto **46** se utilizó en la síntesis del compuesto **203.**

2.4 Síntesis del precursor del compuesto **51**



47 48 49 50 51

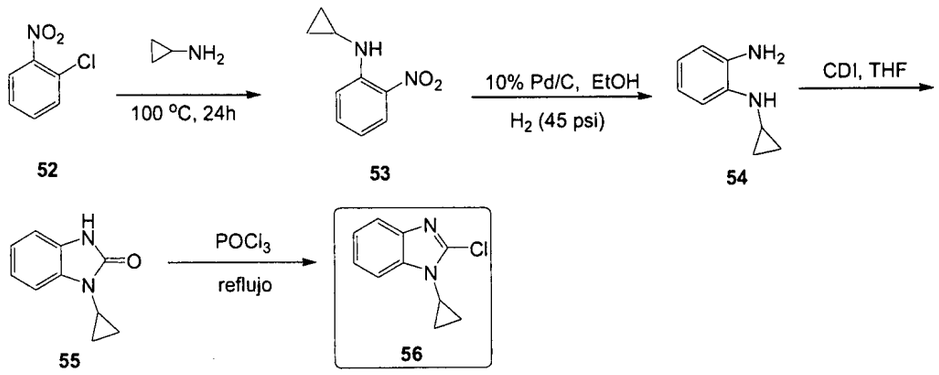
[0661] A una solución del compuesto **47** (780 mg, 3,78 mmol) en MeOH (20 ml) se agregó níquel Raney (0,5 g). Se hidrogenó la mezcla de reacción a una presión de 50 psi durante 6h. El análisis por TLC indicó que la reacción estaba completa. Se filtró el catalizador y el filtrado se evaporó en vacío para producir el compuesto **48** en forma de un sólido marrón (580 mg, 87%).

[0662] En un tubo de microondas se colocaron el compuesto **48** (500 mg, 2,84 mmol), CDI (1,85 g, 11,36 mmol) y THF anhidro (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120°C bajo microondas durante 20 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (PE:EA = 1:1) para obtener el compuesto **49** (300 mg, 52%).

[0663] A una solución del compuesto **49** (150 mg, 1,08 mmol) en 5 ml de DMF se agregó K_2CO_3 (200 mg, 1,48 mmol) y 2-iodopropano (100 mg, 0,59 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se monitoreó por LCMS. Luego se diluyó la mezcla con 20 ml de agua y se extrajo con EtOAc (20 ml×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. El residuo resultante se purificó con prep-TLC para obtener el compuesto **50** (20 mg, 11%).

[0664] Una mezcla de **50** (30 mg, 0,12 mmol) en 5 ml de $POCl_3$ se calentó hasta reflujo durante 4 horas. El análisis por TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se vertió en agua helada, se neutralizó con NaHCO3 acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (15 ml×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente bajo presión reducida para obtener el compuesto **51** (32 mg, 100%). El compuesto crudo **51** se usó directamente en la síntesis del compuesto **204.**

2.5 Síntesis del precursor del compuesto **56**



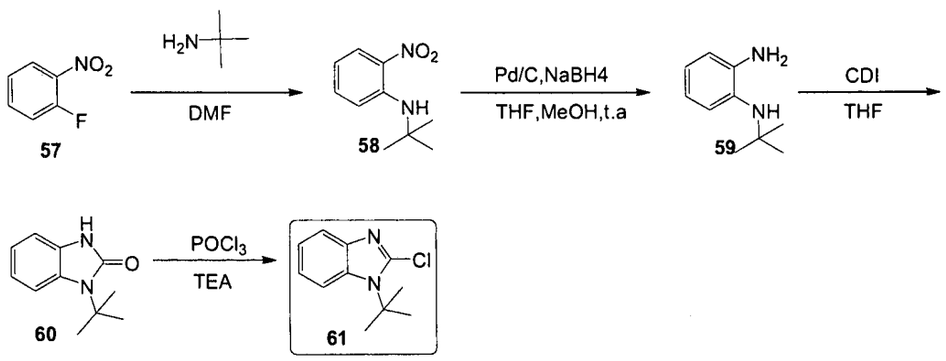
[0665] Una mezcla de 2-cloronitrobenceno **52** (3,14 g, 20 mmol) y ciclopropilamina (3,5 ml, 50 mmol) se colocó en un recipiente a alta presión y se calentó a 100°C durante 24h. Luego se abrió el reactor y la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2. El extracto se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4, El solvente se evaporó en vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía flash para obtener el compuesto **53** (2,55 g, 71,6 %) en forma de un aceite anaranjado.

[0666] Una solución del compuesto **53** (2,55 g, 14,3 mmol) en EtOH (100 ml) se hidrogenó sobre paladio/carbono al 10% (0,6 g) a 45 psi durante 4h. Se filtró el catalizador y el filtrado se evaporó en vacío para producir el compuesto **3** (1,8 g, 85,1%).

[0667] Una solución del compuesto **54** (500 mg, 3,38 mmol) y N,N-carbonildiimidazol (550 mg, 3,38 mmol) en THF seco (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas; y se evaporó. Se tomó el residuo en agua y se extrajo con CH_2Cl_2, La fase orgánica seca se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía flash para producir el compuesto **55** en forma de un sólido marrón (500 mg, 85,0).

[0668] El compuesto **55** (250 mg, 1,44 mmol) se calentó en un recipiente de 30 ml a alta presión con $POCl_3$ (4 ml) y HCl (2 gotas) a 150°C durante 3h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, se neutralizó 50% NaOH y se extrajo con CH_2Cl_2, El extracto se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener el compuesto **56** (260 mg, 94%) en forma de un sólido marrón, el cual se usó para elaborar el compuesto **205.**

2.6 Síntesis del precursor del compuesto **61**



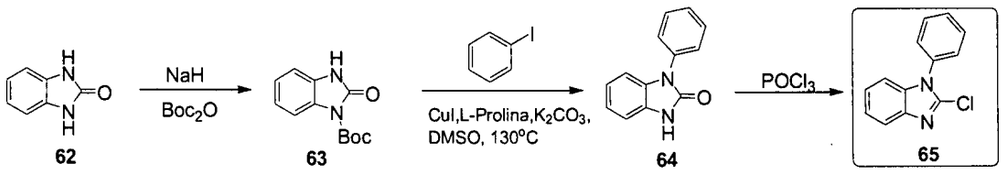
[0669] A una solución de 2-fluoronitrobenceno **57** (2,8 g, 20 mmol) en DMF se agregó t-butilamina (4,38 ml, 60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detectó por medio de TLC. Después de completar la reacción, se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. Se evaporó el solvente en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash para obtener el compuesto **58** (3,5 g, 90 %).

[0670] A una suspensión del compuesto **58** (900 mg, 4,6 mmol), se agregaron 360 mg de paladio en carbono al 5%, 360 mg de borohidruro de sodio en THF anhidro (15 ml) y 7,5 ml de metanol gota a gota. La reacción se detectó por medio de TLC. Después de que se completó la reacción, se filtró el catalizador y el filtrado se vertió en solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se separaron, se secaron sobre anhidro Na_2SO_4 y se concentraron en vacío para producir el compuesto **59** (754 mg, 100%).

[0671] Una solución del compuesto **59** (754 mg, 4,6 mmol) y N,N-carbonildiimidazol (1,9 g, 11,5 mmol) en THF seco (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h; y se evaporó. Se tomó el residuo en agua y se extrajo con EtOAc. Se evaporó la fase orgánica seca y el residuo se purificó por medio de cromatografía flash para producir el compuesto **60** (600 mg, 68,6%).

[0672] En un matraz (10 ml) se agregó el compuesto **60** (95 mg, 0,5mmol) y Et_3N (50,5 mg, 0,5 mmol) y luego 3 ml de $POCl_3$. La mezcla resultante se calentó hasta reflujo durante la noche. Después de que se completó la reacción, se eliminó el solvente. El producto crudo se disolvió en EtOAc y se basificó con $NaHCO_3$ acuoso. Las capas orgánicas se separaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Luego se eliminó el solvente para producir el compuesto crudo **61** (90%). El compuesto **61** se usó para la preparación del compuesto **206.**

2.7 Síntesis del precursor del compuesto **65**

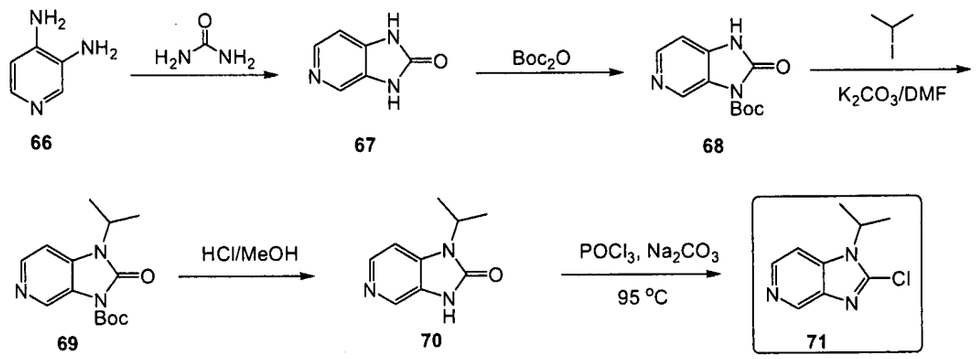


[0673] Se agregó NaH (60% en aceite mineral, 228 mg, 5,7 mmol) en porciones a una solución agitada del compuesto **62** (0,7 g, 5,2 mmol) en DMF seco (8 ml). La mezcla se mantuvo bajo una atmósfera de N_2. Al cabo de 75 minutos, se agregó dicarbonato de di-tert-butilo (1,1 g, 5,2 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tanto el análisis por TLC como por LCMS mostraron que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se vertió en solución saturada helada de NH_4Cl y el sólido se aisló, filtró y secó para producir el producto crudo **63** (1,0 g, 83,3%).

[0674] En un tubo schlenk se colocaron el compuesto **63** (1 eq.), CuI (0,2 eq.), trans-4-hidroxi-L-prolina (0,4 eq.) y K_3CO_3 (2,0 eq.), se evacuaron y se volvieron a llenar con nitrógeno. Iodobenceno (1,0 eq.) y DMSO se agregaron sucesivamente. Se agitó la mezcla de reacción a 130°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en solución saturada de NH_4Cl. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto **64** (Rendimiento 37,9%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 (m, 4 H), 7,50 (m, 1 H), 7,00~7,20 (m, 4 H).

[0675] Una mezcla del compuesto **64** en $POCl_3$ se sometió a reflujo durante 6h. La mayor parte del $POCl_3$ se eliminó en vacío y el residuo se desactivó con agua helada y se basificó con $NaHCO_3$ acuoso hasta un pH=7-8, La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para obtener el producto crudo **65** (Rendimiento, 92%). El compuesto **65** se utilizó para la preparación del compuesto **207.**

2.8 Síntesis del precursor del compuesto **71**



[0676] Una mezcla del compuesto **66** (5 g, 45,9 mmol) y urea (16,5 g, 275 mmol) se calentó at 165°C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó agua (300mL). La mezcla se calentó hasta reflujo, hasta que se disolvió el sólido. Luego se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se dejó reposar durante 28 horas. El sólido se filtró y recogió para obtener el compuesto **67** (4,1 g, 66%).

[0677] A una solución del compuesto **67** (3 g, 22,2 mmol) en DMF (30 ml) se agregó NaH (60%, 924 mg, 23,1 mmol) en porciones a una temperatura de 0°C. Luego de agitar durante 30 minutos, se agregó Boc_2O (5,28 g, 24,2 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de que se completó la reacción, se eliminó el DMF en vacío; el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). Se agregó PE, se formó un precipitado, se filtró y se obtuvo el compuesto **68** (1,8 g, 34,5%).

[0678] A una solución del compuesto **68** (1,8 g, 7,7 mmol) en DMF (18 ml) se agregó K_2CO_3 (2,11 g, 15,3 mmol) y 2-iodopropano (2,5 g, 14,6 mmol). La mezcla se agitó at a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó por TLC. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de NH_4Cl. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto **69** (500 mg, 24%).

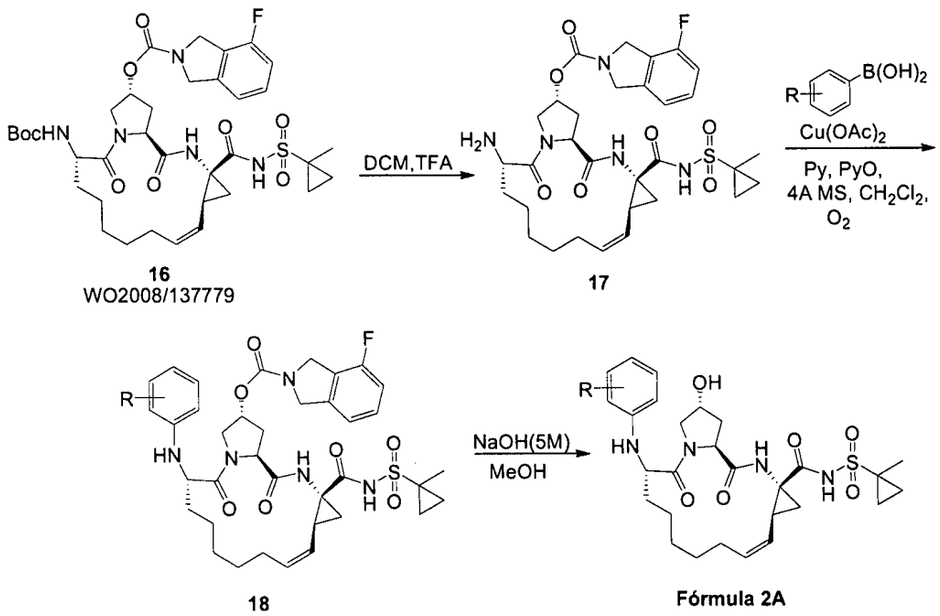
[0679] La solución del compuesto **69** (0,53 g, 1,9 mmol) en 6 ml de HCl/MeOH se agitó durante 16h a temperatura ambiente. El análisis por TLC mostró que la reacción estaba completa. Se eliminaron todos los volátiles bajo presión reducida. El residuo se neutralizó con NH_3H_2O y se extrajo con acetato de etilo (50 ml×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y el compuesto crudo **70** se usó directamente en el próximo paso (0,33 g, 97%).

[0680] A la solución del compuesto **70** (200 mg, 1,13 mmol) en 3 ml de $POCl_3$ se agregó Na_2CO_3 (120 mg, 1,13 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. El análisis por TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se vertió en agua helada,

se neutralizó con NaHCO3 acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (20 ml×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto **71** (80 mg, 36,2%). El compuesto crudo **71** se usó directamente en la síntesis del compuesto **209.**

2.9 Síntesis de Precursores macrocíclicos

Esquema 2A



16
WO2008/137779

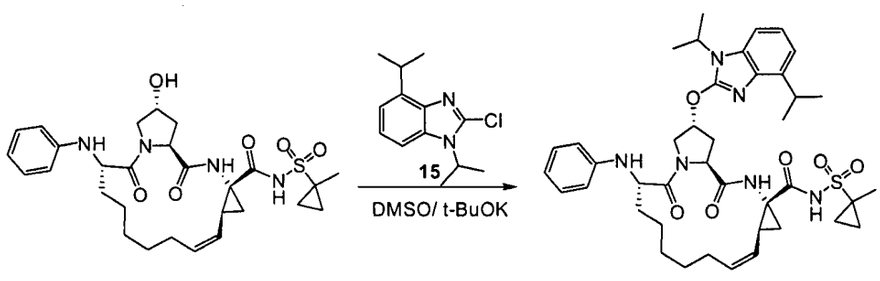
17

18

Fórmula 2A

[0681] El carbamato de isoindolina **16** se puede sintetizar de acuerdo con WO 2008/137779, El compuesto **16** se puede tratar con ácido, por ejemplo TFA en DCM, para eliminar el grupo protector Boc y así obtener el compuesto **17**. El compuesto **17** se puede tratar con ácidos arilborónicos opcionalmente sustituidos bajo condiciones catalizadas con Cu^{2+}, para obtener carbamatos de isoindolina con una estructura general similar a **18**. El carbamato de isoindolina con una estructura general similar a **18** se puede tratar bajo condiciones básicas, por ejemplo hidróxido de sodio acuoso en metanol, para hidrolizar el carbamato de isoindolina y así obtener alcoholes con una estructura según la **Fórmula 2A**.

2.10 Síntesis del compuesto **201**

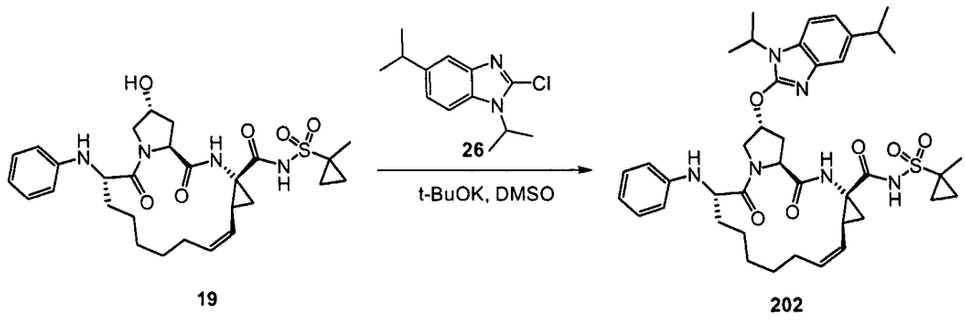


19

201

[0682] El compuesto **19** se sintetizó de acuerdo con el **Esquema 2A**. A una solución del compuesto **19** (150 mg, 0,27 mmol) en 2 ml de DMSO se agregó t-BuOK (151 mg, 1,35mmol) en porciones a temperatura ambiente; luego se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. Posteriormente, se agregó el compuesto **7** (76 mg, 0,32 mmol), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se monitoreó la reacción por medio de LCMS. Después de que se completó la reacción, se enfrió la mezcla con agua helada, se acidificó con HCl acuoso (2M) hasta un pH=5-6, y luego se extrajo la mezcla con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y el producto crudo se purificó por medio de prep-HPLC para obtener el compuesto **201**. 77,3 mg, 36,8%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 759.

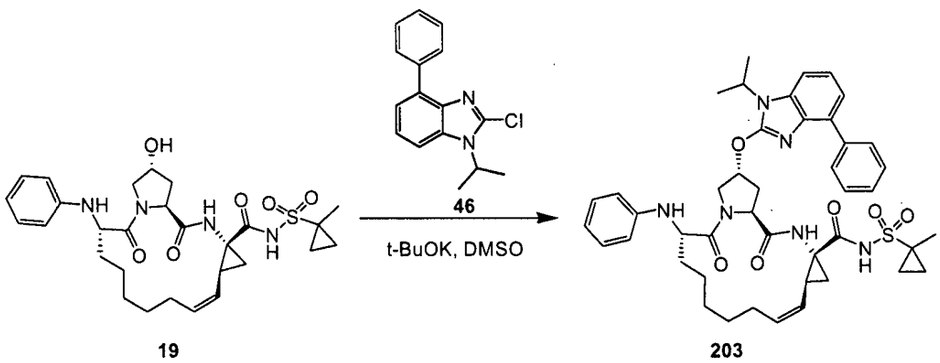
2.11 Síntesis del compuesto **202**



19 **202**

[0683] El compuesto **202** se prepare usando un procedimiento similar al del compuesto **201**. 56,3 mg, 17,1%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 758,9.

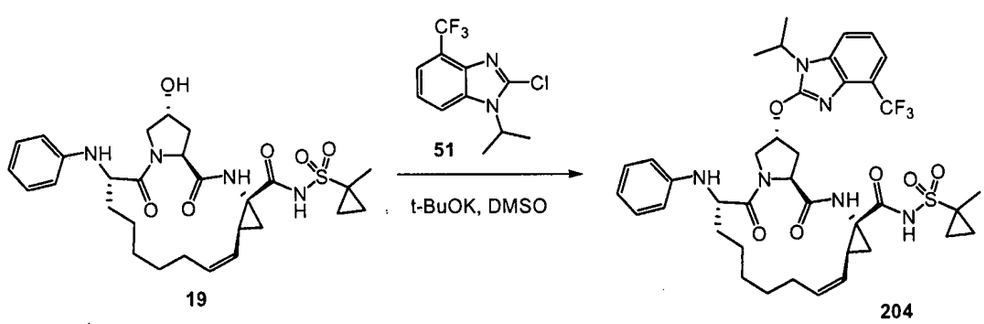
2,12 Síntesis del compuesto **203**



19 **203**

[0684] A una solución del compuesto **19** (310 mg, 0,55 mmol) en 4 ml de DMSO se agregó t-BuOK (215 mg, 1,92 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente, durante 1,5 horas antes de la adición del compuesto **46** (150 mg, 0,55 mmol). Se agitó la mezcla de reacción at temperatura ambiente durante la noche. Después de completarse la reacción, esta se desactivó con agua (10 ml). Se agregó HCl acuoso (2M) para acidificar la muestra hasta un pH=6; luego se extrajo la mezcla con EtOAc (30 ml×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro concentrado en vacío. El residuo se purificó con prep-HPLC para producir el compuesto **203** (97 mg, 22,5%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 793,2.

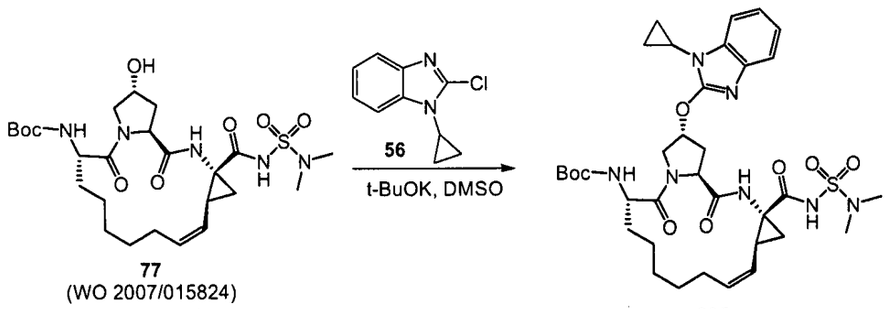
2.13 Síntesis del compuesto **204**



19 **204**

[0685] El compuesto **204** se preparó usando un procedimiento similar al del compuesto **203**, 16 mg, 12%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 785,3.

2.14 Síntesis del compuesto **205**

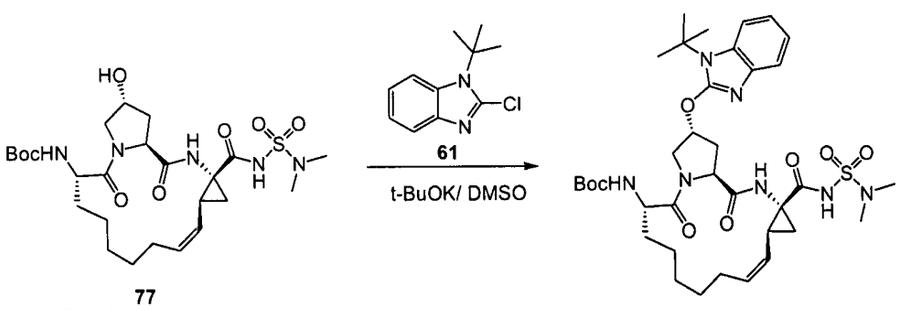


77
(WO 2007/015824)

205

[0686] El compuesto **77** se prepare aplicando los métodos descritos en la publicación del PCT No. WO 2007/015824, la cual se incorpora en su totalidad a la presente como referencia. A una solución del compuesto **77** (1eq) en 4mL de DMSO se agregó t-BuOK (5 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5h antes de la adición del compuesto **56** (1,5 eq.), y se agitó durante la noche. La reacción se desactivó con agua (10 ml), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener un residuo, el cual se purificó por medio de prep-HPLC para producir el compuesto objetivo. 71,3 mg, 28,0 %. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 728,1.

2.15 Síntesis del compuesto **206**

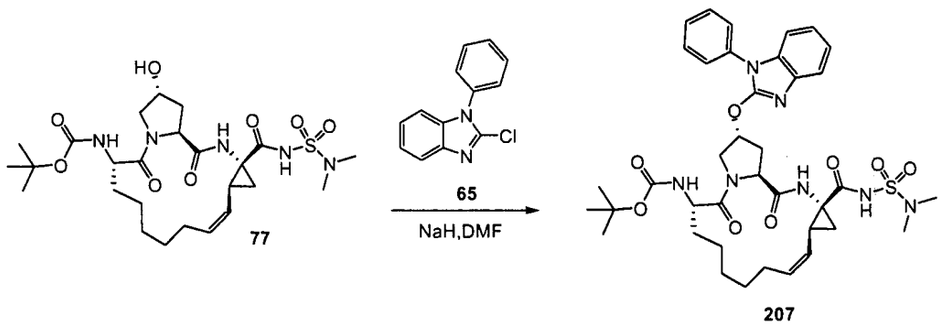


77
(WO 2007/015824)

206

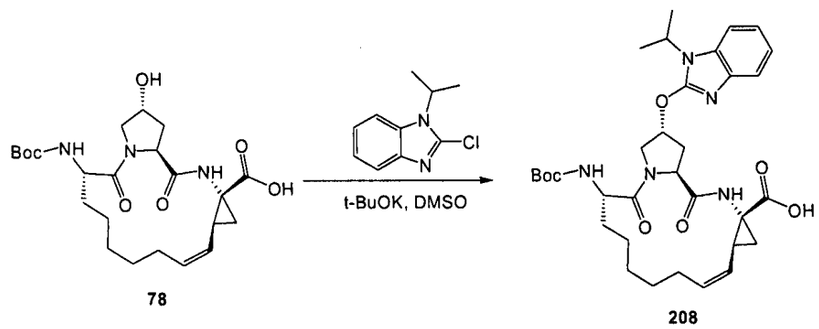
[0687] A una solución del compuesto **77** (190 mg, 0,33 mmol) en 4mL de DMSO se agregó t-BuOK (184,8 mg, 1,65 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5h antes de la adición del compuesto **61** (76 mg,0,37 mmol), y se agitó durante la noche. La reacción se desactivó con agua (10 ml). Se agregó HCl 2M para acidificar la muestra hasta un pH = 6, luego se extrajo la mezcla por medio de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y el producto crudo se purificó con prep-HPLC para producir el compuesto **206** (51 mg, 20,7%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 744.

2.16 Síntesis del compuesto **207**



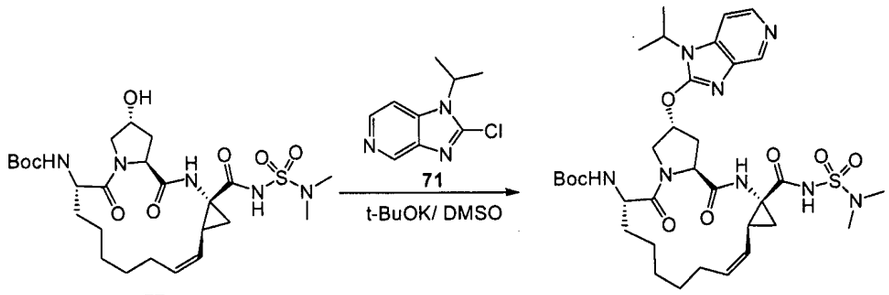
[0688] A una solución del compuesto **77** (1 eq.) en DMF se agregó NaH (6 eq) a una temperatura de 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a una temperatura de 0°C durante 1 h bajo N_2. A la solución resultante se agregó el compuesto **65** (1,2 eq.) a una temperatura de 0-5 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche bajo N_2. A la mezcla de reacción se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre Na_2SO_4. Se eliminó el solvente para producir la mezcla cruda, la cual se purificó por medio de prep-HPLC para producir el compuesto **207**, 67,2 mg, 26,7%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 764,2.

2.17 Síntesis del compuesto **208**



[0689] El compuesto **78** se preparó de acuerdo con la Publicación de PCT No. WO 2007/015824, la cual se incorpora en su totalidad a la presente como referencia. El compuesto **208** se preparó siguiendo un procedimiento similar al del compuesto **206**, 11 mg, 18%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 624,2

2.18 Síntesis del compuesto **209**

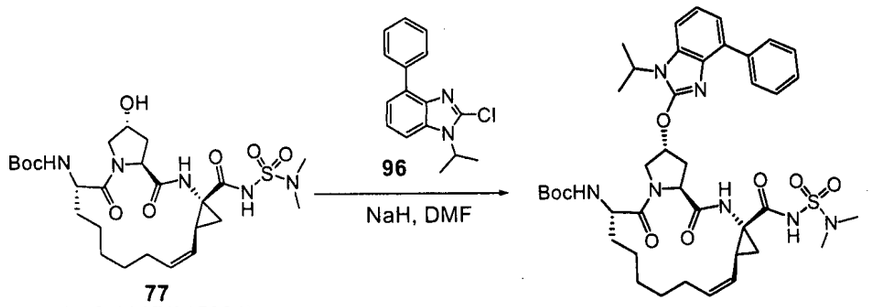


77
(WO 2007/015824)

209

[0690] A una solución del compuesto **77** (1 eq.) en 2 ml de DMSO se agregó *t*-BuOK (5 eq) en porciones a temperatura ambiente, luego se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. Posteriormente, se agregó el compuesto **71** (1,2 eq); la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se monitoreó la reacción por medio de LCMS. Después de que se completó la reacción, se enfrió la mezcla con agua helada, se acidificó con HCl acuoso (2M) hasta un pH=8; luego se extrajo la mezcla con acetato de etilo (20 ml × 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro; se eliminó el solvente bajo presión reducida y el producto crudo se purificó por medio de HPLC para obtener el compuesto **209**. 38 mg, 10,4%. MS (ESI) m / z $(M+Na)^+$ 731.

2.19 Síntesis del compuesto **210**

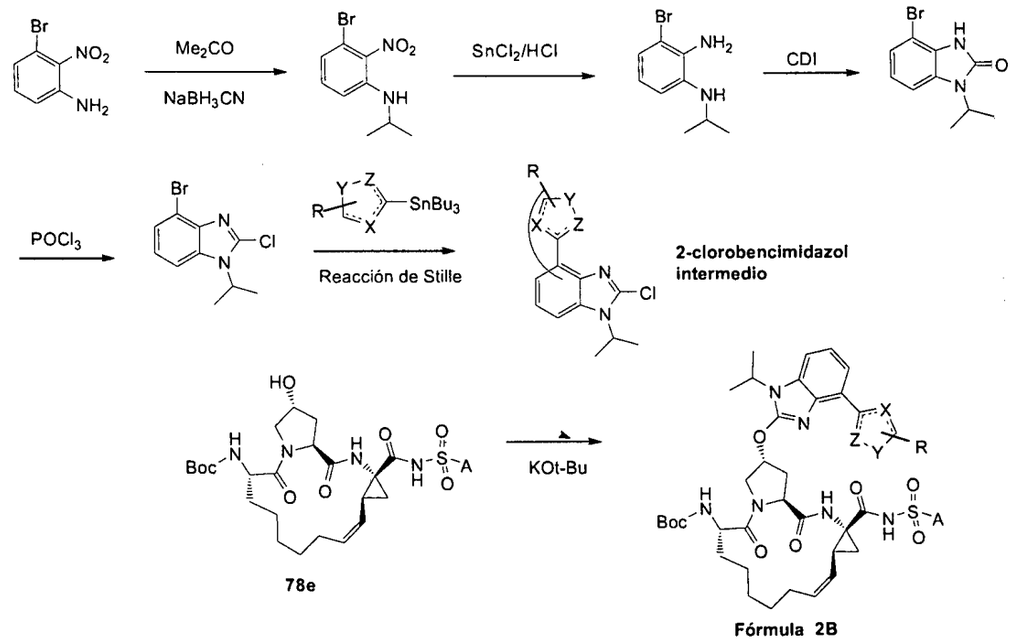


77
(WO 2007/015824)

210

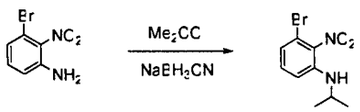
[0691] El compuesto **77** se preparó de acuerdo con la Publicación de PCT No. WO 2007/015824, la cual se incorpora en su totalidad a la presente como referencia. El compuesto **210** se preparó siguiendo un procedimiento similar al del compuesto **209**. 6,3 mg, 9 %. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 806,3.

Esquema 2B



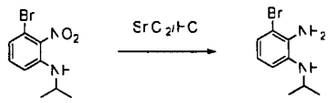
2.20 Síntesis de intermedios de 2-clorobencimidazol

Etapa 1-1, 3-bromo-N-isopropil-2-nitroanilina



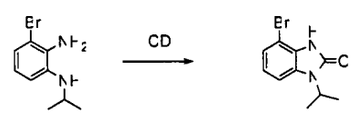
[0692] A una solución de 3-bromo-2-nitroanilina (5,425 g, 25 mmol) en metanol (80 ml) se agregó acetona (3,67 ml, 50 mmol) y HCl concentrado (2,7 ml) y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se agregó por porciones solución de cianoborohidruro de sodio (2,36 g, 37,5 mmol) en metanol (20 ml) a una temperatura de 0°C y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se basificó (pH 9) y la mayor parte se eliminó el solvente bajo presión reducida. El residuo se llevó a DCM-agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el solvente bajo vacío. Se aisló el compuesto base en forma de aceite por medio de cromatografía en columna en acetato de etilohexano de 5 a 20%. Rendimiento 5,24 g (80,9%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$), δ: 7,12 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 5,54 (br. s, 1H), 3,70 (m, 1H), 1,25 (d, 6H).

Etapa 1-2, 3-bromo-N1-isopropilbenceno-1,2-diamina



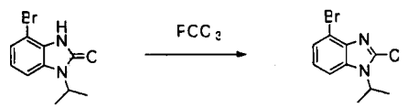
[0693] A una solución de nitroanilina (5,24 g, 20,2 mmol) en metanol (50 ml) se agregó cloruro de estaño (II) anhidro (13,7 g, 60,6 mmol), seguido por HCl acuoso concentrado (8 ml). La reacción se sometió a reflujo durante 6 h u se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó celita (~10 g) y la reacción se neutralizó cuidadosamente con la adición de hidróxido de amonio (30 ml) bajo enfriamiento. Los sólidos se filtraron y se lavaron con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo vacío. El compuesto de bisamino se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido por medio de cromatografía en columna en acetato de etilo-hexano al 20-50%. Rendimiento: 4,29 g (92,8%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$), δ: 6,91 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H), 3,74 (br. s, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,20 (br. s, 1H), 1,23 (d, 6H).

Etapa 1-3, 4-bromo-1-isopropil-^{1}H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



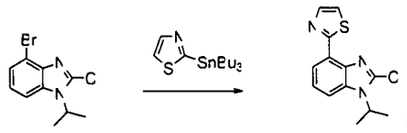
[0694] A una solución del compuesto de bisamino (4,29 g, 18,7 mmol) en THF (30 ml) se agregó carbonildiimidazol (4,55 g, 28 mmol) y la reacción se sometió a reflujo durante 10 h. Se agregó HCl 2N acuoso (30 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para obtener 4,59 g (96%) de un sólido blancuzco que se usó en el próximo paso sin volver a purificar. RMN ^{1}H ($CDCl_3$), δ: 8,47 (br. s, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 4,71 (m, 1H), 1,54 (d, 6H).

Etapa 1-4, 4-bromo-2-cloro-1-isopropil-^{1}H-benzo[d]imidazol



[0695] Al 2-hidroxibencimidazol del paso anterior (4,59g, 18 mmol) se agregó oxicloruro de fósforo(V) (5 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. Después de enfriarse hasta 0°C, la reacción se desactivó añadiendo hielo cuidadosamente y se neutralizó con hidróxido de amonio acuoso (~25 ml). El producto se extrajo por medio de DCM; la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. La cromatografía en columna (acetato de etilo-hexano al 10 a 20%) produjo el compuesto base en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 4,85 g (98,6%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$), δ: 7,46 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 4,92 (m, 1H), 1,66 (d, 6H).

Etapa 1-5, 2-(2-cloro-1-isopropil-^{1}H-benzo[d]imidazol-4-il)tiazol

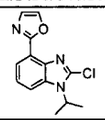
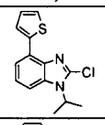
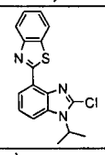
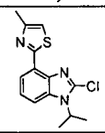
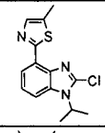
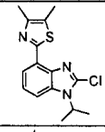
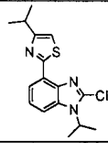


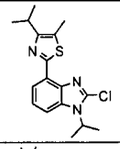
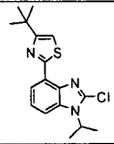
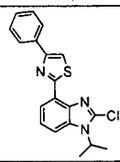
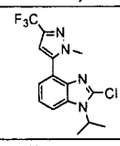
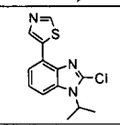
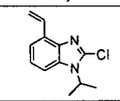
98a

[0696] En un vial, una solución de bromuro de arilo (121 mg, 0,44 mmol) y tiazol tributilestaño (166 mg, 0,44 mmol) en tolueno (3 ml) se desgasificó haciendo burbujear argón durante 20 minutos. Se agregó $Pd[P(Ph)_3]_4$ (23 mg, 0,02 mmol), se selló el vial y se calentó usando un equipo de microondas durante 3 h a 155°C. La mezcla de reacción se filtró a través de un gel de sílice y se evaporó y separó mediante cromatografía en columna en acetato de etilo-hexano al 15 a 30%. Rendimiento: 85 mg (69,6%). Sólido blanco. RMN ^{1}H ($CDCl_3$), δ: 8,21 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 4,97 (m, 1H), 1,69 (d, 6H).

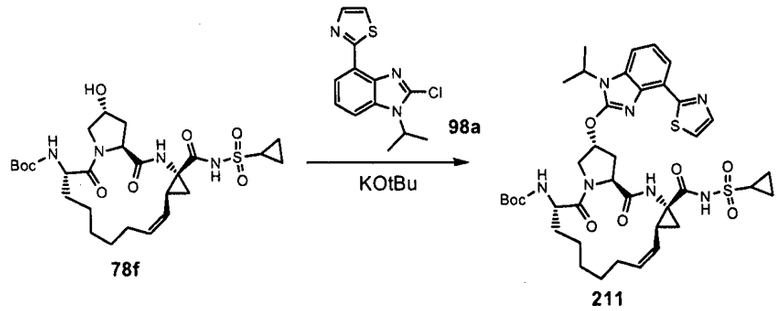
[0697] Se sintetizaron los siguientes intermedios de 2-clorobencimidazol de acuerdo con el procedimiento antes descrito.

Tabla 2. intermedios de 2-clorobencimidazol preparados

Intermedio	Estructura	Rendimiento
98b		Rendimiento: 53%. RMN ^{1}H ($CDCl_3$), δ: 7,99 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 4,97 (m, 1H), 1,67 (d, 6H).
98c		Rendimiento: 83%. RMN ^{1}H ($CDCl_3$), δ: 8,01 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H).
98d		Rendimiento: 57%. RMN ^{1}H ($CDCl_3$), δ: 8,39 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,50 (ddd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 5,0 (m, 1H), 1,71 (d, 6H).
98e		Rendimiento: 72%. RMN ^{1}H ($CDCl_3$), δ: 8,19 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,04 (q, 1H), 4,96 (m, 1H), 2,56 (d, 3H), 1,69 (d, 6H).
98f		Rendimiento: 75%. RMN ^{1}H ($CDCl_3$), δ: 8,14 (dd, 1H), 7,59 (q, ^{1}H, 7,51 (dd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 4,97 (m, 1H), 2,55 (d, 3H), 1,69 (d, 6H).
98g		Rendimiento: 58%. RMN ^{1}H ($CDCl_3$), δ: 8,13 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 4,95 (m, 1H), 2,43 (s, 6H), 1,68 (d, 6H).
98h		Rendimiento: 62%. RMN ^{1}H ($CDCl_3$), δ: 8,22 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,96 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 1,68 (d, 6H), 1,38 (d, 6H).

Intermedio	Estructura	Rendimiento
98i		Rendimiento: 39%. RMN ^{1}H ($CDCl_3$), δ: 8,19 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,68 (d, 3H), 1,34 (d, 6H).
98j		Rendimiento: 72%.RMN ^{1}H ($CDCl_3$), δ: 8,25 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,96 (m, 1H), 1,68 (d, 6H), 1,42 (s, 9H).
98k		Rendimiento: 74%.RMN ^{1}H ($CDCl_3$), δ: 8,40 (dd, 1H), 8,05-8,08 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,44-7,48 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,35 (m, 1H).
98l		Rendimiento: 45%. RMN ^{1}H ($CDCl_3$), δ: 7,61 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,26 (dd, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,98 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,70 (d, 6H).
98m		Rendimiento: 72%. RMN ^{1}H ($CDCl_3$), δ: 8,84 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 4,96 (m, 1H), 1,69 (d, 6H).
98n		Rendimiento 65%. RMN ^{1}H ($CDCl_3$), δ: 7,20-7,40 (m, 4H), 6,24 (dd, 1H), 5,48 (dd, 1H), 4,92 (m, 1H), 1,65 (d, 6H).

2.21 Síntesis de los compuestos **211-237**

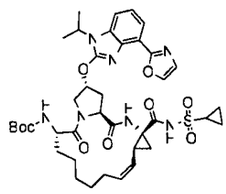
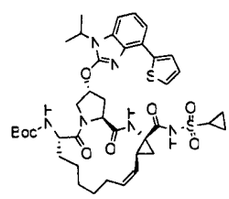
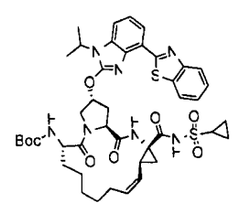
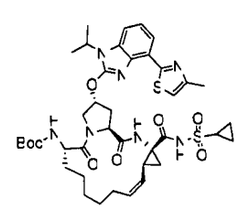


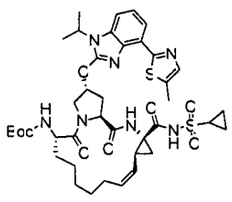
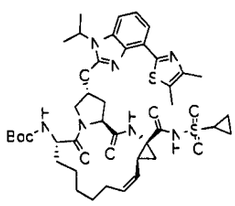
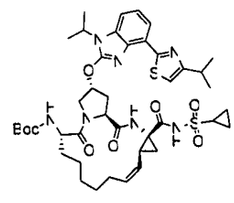
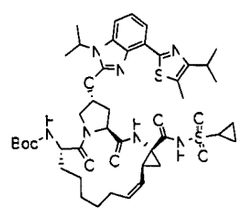
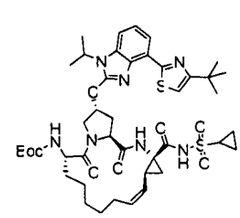
[0698] A una solución del intermedio macrocíclico de hidroxilo **78f** (192 mg, 0,336 mmol) y bencimidazol **98a** (85 mg, 0,306 mmol) en DMSO anhidro (5 ml) se agregó terc-butilato de potasio (151 mg, 1,344 mmol) y se dejó proseguir la reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Después de agregar agua, la reacción se neutralizó usando ácido clorhídrico 2N acuoso (0,8 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se eliminó el solvente bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de columna usando acetato de etilo-hexano (de 50 a 100%) como eluyente. Rendimiento: 92 mg (37%). Espuma blanca. RMN ^{1}H (DMSO-d_6), δ: 11,13 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,22 (dd,

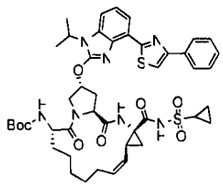
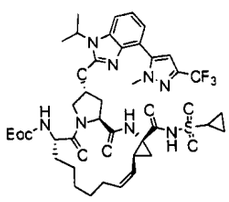
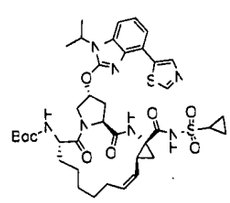
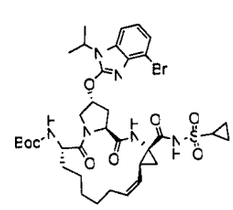
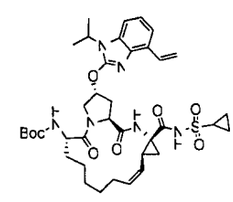
1H), 7,15 (d, 1H), 5,84 (m, 1H), 5,61 (dt, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,43 (dd, 1H), 3,97-4,07 (m, 2H), 2,69-2,88 (m, 2H), 2,61-2,65 (m, 1H), 2,40-2,46 (m, 1H), 2,30-2,36 (m, 2H), 1,58-1,60 (m, 2H), 1,52 (d, 3H), 1,50 (d, 3H), 1,30-1,44 (m, 5H), 1,28 (s, 9H), 1,18-1,22 (m, 2H), 0,96-1,14 (m, 5H).

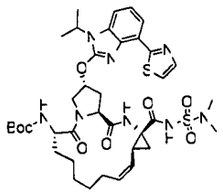
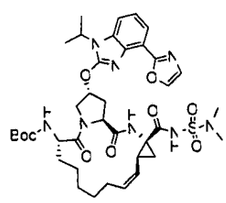
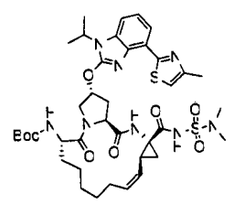
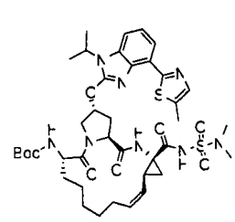
[0699] Los siguientes compuestos **212-237** se prepararon de acuerdo con el Esquema 2B.

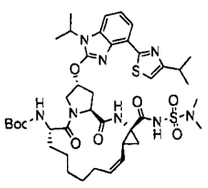
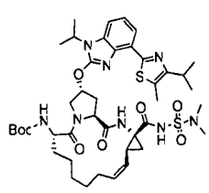
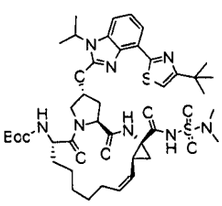
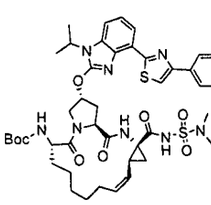
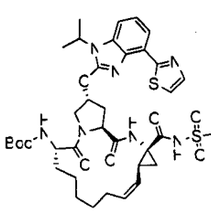
Tabla 3. Compuestos preparados de acuerdo con el **Esquema 2B.**

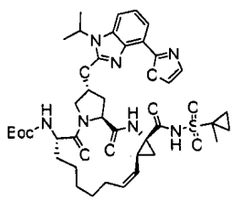
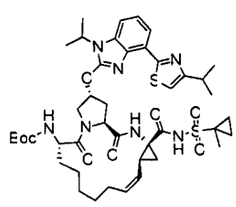
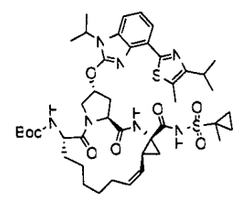
Compuesto	Estructura	Rendimiento
212		Rendimiento: 28%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6), δ: 11,09 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,41 (s, 1H). 7,22 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,80 (m, 1H), 5,61 (dt, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,40 (dd, 1H), 3,92 (dd, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,58-2,80 (m, 2H), 2,30-2,42 (m, 2H), 1,62-1,80 (m, 2H), 1,56-1,60 (m, 2H), 1,49 (d, 3H), 1,47 (d, 3H), 1,30-1,42 (m, 5H), 1,27 (s, 9H), 0,94-1,22 (m, 7H).
213		Rendimiento: 47%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6), δ: 11,11 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,10-7,19 (m, 3H), 5,80 (m, 1H), 5,60 (dt, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 2,56-2,94 (m, 3H), 2,28-2,46 (m, 2H), 1,66-1,80 (m, 2H), 1,50 (d, 3H), 1,48 (d, 3H), 1,30-1,44 (m, 5H), 1,28 (s, 9H), 0,94-1,22 (m, 7H).
214		Rendimiento: 27%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6), δ: 11,14 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,93 (m, 1H), 5,61 (dt, 1H), 5,13 (dd, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,46 (dd, 1H), 4,00-4,18 (m, 1H), 2,78-2,96 (m, 2H), 2,58-2,66 (m, 2H), 2,28-2,56 (dd, 1H), 1,62-1,80 (m, 3H), 1,58 (d, 2H), 1,53 (d, 3H), 1,52 (d, 3H), 1,30-1,46 (m, 5H), 1,27 (s, 9H), 0,98-1,24 (m, 7H).
215		Rendimiento: 60%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6), δ: 11,12 (s, 1H), 8,93 (s, 1H)7,97 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,61 (dt, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,43 (dd, 1H), 3,96-4,08 (m, 2H), 2,54-2,96 (m, 3H), 2,45 (d, 3H), 2,36-2,48 (m, 1H), 2,32 (dd, 1H), 1,64-1,80 (m, 2H), 1,51 (d, 3H), 1,49 (d, 3H), 1,30-1,42 (m, 5H), 1,28 (s, 9H), 0,96-1,24 (m, 7H).

Compuesto	Estructura	Rendimiento
216		Rendimiento: 61%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6), δ: 11,12 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,85 (m, 1H), 5,61 (dt, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,43 (dd, 1H), 3,98-4,08 (m, 2H), 2,58-2,94 (m, 3H), 2,52 (d, 3H), 2,40-2,48 (m, 1H), 2,32 (dd, 1H), 1,64-1,78 (m, 2H), 1,58 (d, 2H), 1,51 (d, 3H), 1,49 (d, 3H), 1,30-1,44 (m, 5H), 1,28 (s, 9H), 0,98-1,14 (m, 7H)
217		Rendimiento: 47%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6), δ: 11,12 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,84 (m, 1H), 5,61 (dt, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,51 (d, ^{1}H, 4,43 (dd, 1H), 3,98-4,06 (m, 2H), 2,86-2,94 (m, 1H), 2,72-2,80 (m, 1H), 2,56-2,69 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,28-2,32 (dd, 1H), 1,64-1,80 (m, 2H), 1,58 (d, 2H), 1,50 (d, 3H), 1,48 (d, 3H), 1,31-1,44 (m, 5H), 1,28 (s, 9H), 0,96-1,22 (m, 7H).
218		Rendimiento: 70%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6), δ: 11,12 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H)7,14 (d, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,61 (dt, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,43 (dd, 1H), 3,96-4,08 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,86-2,94 (m, 1H), 2,78-2,84 (m, 1H), 2,58-2,68 (m, 1H), 2,40-2,50 (m, 1H), 2,32 (dd, 1H), 1,64-1,78 (m, 2H), 1,58 (d, 2H), 1,34-1,44 (m, 5H), 1,32 (d, 6H), 1,27 (s, 9H), 0,98-1,24 (m, 7H).
219		Rendimiento: 58%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6), δ: 11,12 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,61 (dt, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,43 (dd, 1H), 3,98-4,08 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,88-2,94 (m, 1H), 2,70-2,80 (m, 1H), 2,54-2,66 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (dd, 1H), 1,64-1,80 (m, 2H), 1,58 (d, 2H), 1,51 (d, 3H), 1,48 (d, 3H), 1,31-1,44 (m, 5H), 1,27 (s, 9H), 1,27 (d, 6H), 0,96-1,24 (m, 7H).
220		Rendimiento: 64%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6), δ: 11,12 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,60 (dt, 1H), 5,11 (dd, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,43 (dd, 1H), 3,96-4,04 (m, 2H), 2,86-2,94 (m, 1H), 2,78-2,84 (m, 1H), 2,58-2,66 (m, 1H), 2,38-2,45 (m, 1H), 2,32 (dd, 1H), 1,64-1,78 (m, 2H), 1,58 (d, 2H), 1,51 (d, 3H), 1,49 (d, 3H), 1,30-1,44 (m, 12 H), 1,27 (s, 9H), 0,98-1,24 (m, 7H).

Compuesto	Estructura	Rendimiento
221		Rendimiento: 65%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6), δ: 11,13 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,07-8,11 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,49 (dd, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,87 (m, 1H), 5,61 (dt, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,44 (dd, 1H), 3,98-4,08 (m, 2H), 2,78-2,96 (m, 2H), 2,60-2,69 (m, 1H), 2,29-2,38 (m, 1H), 1,64-1,80 (m, 2H), 1,58 (d, 2H), 1,53 (d, 3H), 1,51 (d, 3H), 1,31-1,46 (m, 5H), 1,28 (s, 9H), 0,96-1,24 (m, 7H).
222		Rendimiento: 63%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6), δ: 11,07 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,61 (dt, 1H), 5,09 (dd, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,43 (dd, 1H), 3,96-4,02 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (dd, 1H), 2,86-2,94 (m, 1H), 2,58-2,66 (m, 2H), 2,28-2,39 (m, 2H), 1,65-1,78 (m, 2H), 1,56-1,62 (m, 2H), 1,55-1,62 (m, 2H), 1,48 (d, 6H), 1,26-1,42 (m, 5H), 1,18 (s, 9H), 0,92-1,18 (m, 7H).
223		Rendimiento: 55%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6), δ: 11,11 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,61 (dt, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,00-4,06 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 2,84-2,94 (m, 1H), 2,72-2,84 (m, 1H), 2,56-2,72 (m, 1H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,32-2,38 (m, 1H), 1,64-1,82 (m, 2H), 1,58 (d, 2H), 1,50 (d, 3H), 1,48 (d, 3H), 1,30-1,44 (m, 5H), 1,27 (s, 9H), 0,96-1,24 (m, 7H).
224		Rendimiento: 39%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6), δ: 11,07 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 5,75 (m, 1H), 5,60 (dt, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,39 (dd, 1H), 4,00-4,06 (m, 1H), 3,91 (dd, 1H), 2,86-2,94 (m, 1H), 2,56-2,76 (m, 2H), 2,30-2,44 (m, 2H), 1,64-1,78 (m, 2H), 1,58 (d, 2H), 1,47 (d, 3H), 1,45 (d, 3H), 1,30-1,42 (m, 5H), 1,26 (s, 9H), 0,96-1,24 (m, 7H).
225		Rendimiento: 19%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6), δ: 11,07 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,04-7,14 (m, 3H), 6,31 (dd, 1H), 5,76 (m, 1H), 5,60 (dt, 1H), 5,39 (dd, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,39 (dd, 1H), 4,0-4,07 (m, 1H), 3,93 (dd, 1H), 2,85-2,95 (m, 1H), 2,55-2,78 (m, 2H), 2,29-2,45 (m, 2H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,57 (d, 2H), 1,47 (d, 3H), 1,1,45 (d, 3H), 1,32-1,42 (m, 5H), 1,28 (s, 9H), 0,94-1,24 (m, 7H).

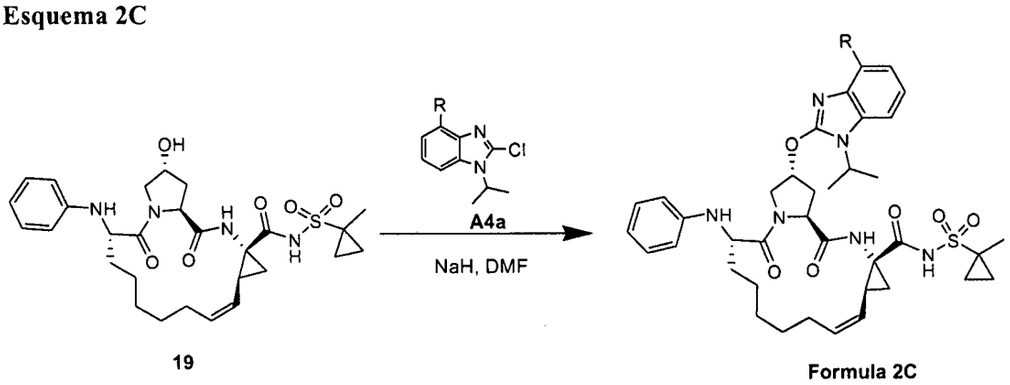
Compuesto	Estructura	Rendimiento
226		Rendimiento: 82%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6), δ: 10,83 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,85 (m, 1H), 5,63 (dt, 1H), 5,08 (dd, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,56 (d, 1H), 4,45 (dd, 1H), 3,95-4,08 (m, 2H), 2,76-2,84 (m, 1H), 2,74 (s, 6H), 2,60-2,63 (m, 1H), 2,40-2,48 (m, 1H), 2,28 (dd, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,54-1,58 (m, 1H), 1,51 (d, 3H), 1,50 (d, 3H), 1,31-1,44 (m, 5H), 1,27 (s, 9H), 1,04-1,24 (m, 3H). Rendimiento: 89%%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6), δ: 10,79 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,81 (m, 1H), 5,61 (dt, 1H), 5,08 (dd, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,02-4,06 (m, 1H), 3,93 (dd, 1H), 2,73-2,78 (m, 1H), 2,73 (s, 6H), 2,28-2,44 (m, 2H), 1,62-1,78 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,49 (d, 3H), 1,48 (d, 3H), 1,30-1,42 (m, 5H), 1,27 (s, 9H), 1,00-1,24 (m, 3H).
227		Rendimiento: 89%%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6), δ: 10,79 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,81 (m, 1H), 5,61 (dt, 1H), 5,08 (dd, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,02-4,06 (m, 1H), 3,93 (dd, 1H), 2,73-2,78 (m, 1H), 2,73 (s, 6H), 2,28-2,44 (m, 2H), 1,62-1,78 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,49 (d, 3H), 1,48 (d, 3H), 1,30-1,42 (m, 5H), 1,27 (s, 9H), 1,00-1,24 (m, 3H).
228		Rendimiento: 69,6%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6), δ: 10,82 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,62 (dt, 1H), 5,08 (dd, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,45 (dd, 1H), 3,76-4,04 (m, 2H), 2,76-2,84 (dd, 1H), 2,74 (s, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,28 (dd, 1H), 1,64-1,78 (m, 2H), 1,54-1,60 (m, 2H), 1,51 (d, 3H), 1,49 (d, 3H), 1,30-1,45 (m, 5H), 1,27 (s, 9H), 1,04-1,24 (m, 3H).
229		Rendimiento: 75%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6), δ: 10,82 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,85 (m, 1H), 5,63 (dt, 1H), 5,08 (dd, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,45 (dd, 1H), 3,98-4,06 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,74 (s, 6H), 2,60-2,68 (m, 1H), 2,52 (d, 3H), 2,42-2,48 (m, 1H), 2,29 (dd, 1H), 1,66-1,78 (m, 2H), 1,54-1,60 (m, 1H), 1,51 (d, 3H), 1,49 (d, 3H), 1,30-1,42 (m, 5H), 1,27 (s, 9H), 1,02-1,24 (m, 3H).

Compuesto	Estructura	Rendimiento
230		Rendimiento: 71%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6), δ: 10,82 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,62 (dt, 1H), 5,08 (dd, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,55 (d, !H), 4,48 (dd, 1H), 4,00-4,05 (m, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,80 (dd, 1H), 2,74 (s, 6H), 2,58-2,70 (m, 1H), 2,38-2,70m, 1H), 2,29 (dd, 1H), 1,62-1,78 (m, 2H), 1,53-1,58 (m, 2H), 1,51 (d, 3H), 1,49 (d, 3H), 1,34-1,42 (m, 5H), 1,32 (d, 6H), 1,27 (s, 9H), 1,04-1,24 (m, 3H).
231		Rendimiento: 68%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6), δ: 10,81 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,62 (dt, 1H), 5,08 (dd, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,45 (dd, 1H), 3,98-4,06 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,74 (s, 6H), 2,78 (m, 1H), 2,58-2,69 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,43-2,46 (m, 1H), 2,28 (dd, 1H), 1,64-1,80 (m, 2H), 1,53-1,60 (m, 2H), 1,51 (d, 3H), 1,49 (m, 3H), 1,30-1,44 (m, 5H), 1,26-1,28 (d, s, 15H), 1,10-1,24 (m, 3H).
232		Rendimiento: 63%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6), δ: 10,82 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,63 (dt, 1H), 5,08 (dd, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,02-4,06 (m, 1H), 3,98 (dd, 1H), 2,80 (dd, 1H), 2,74 (s, 6H), 2,56-2,68 (m, 1H), 2,38-2,46 (m, 1H), 2,29 (dd, 1H), 1,64-1,80 (m, 2H), 1,54-1,58 (m, 1H), 1,51 (d, 3H), 1,49 (d, 3H), 1,30-1,44 (m and s, 14H), 1,27 (s, 9H), 1,04-1,24 (m, 3H).
233		Rendimiento: 63%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6), δ: 10,83 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 5,87 (m, 1H), 5,63 (dt, 1H), 5,08 (dd, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,47 (dd, 1H), 4,02-4,08 (m, 1H), 3,99 (dd, 1H), 2,82 (dd, 1H), 2,74 (s, 6H), 2,60-2,68 (m, 1H), 2,42-2,48 (m, 1H), 2,30 (dd, 1H), 1,62-1,78 (m, 2H), 1,54-1,60 (m, 1H), 1,53 (d, 3H), 1,51 (d, 3H), 1,30-1,48 (m, 5H), 1,27 (s, 9H), 1,02-1,24 (m, 3H).
234		Rendimiento: 61%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6), δ: 10,88 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,86 (m, 1H), 5,61 (dt, 1H), 5,06 (dd, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,47 (dd, 1H), 3,96-4,08 (m, 2H), 2,83 (dd, 1H), 2,54-2,68 (m, 1H), 2,40-2,48 (m, 1H), 2,33 (dd, 1H), 1,66-1,80 (m, 2H), 1,55-1,60 (m, 2H), 1,52 (d, 3H), 1,50 (d, 3H), 1,02-1,44 (m, 21H), 0,82-0,90 (m, 2H).

Compuesto	Estructura	Rendimiento
235		Rendimiento: 52%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6), δ: 10,85 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,60 (dt, 1H), 5,06 (dd, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,44 (dd, 1H), 4,00-4,06 (m, 1H), 3,93 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H), 2,56-2,68 (m, 1H), 2,31-2,42 (m, 2H), 1,66-1,78 (m, 2H), 1,55-1,68 (m, 2H), 1,48 (d, 6H), 1,30-1,42 (m, 9H), 1,26 (s, 9H), 1,02-1,22 (m, 3H), 0,80-0,90 (m, 2H).
236		Rendimiento: 58%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6), δ: 10,88 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,84 (m, 1H), 5,61 (dt, 1H), 5,06 (dd, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,47 (dd, 1H), 3,96-4,06 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,80 (dd, 1H), 2,56-2,68 (m, 1H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,32 (dd, 1H), 1,68-1,80 (m, 2H), 1,53-1,60 (m, 2H), 1,51 (d, 3H), 1,49 (d, 3H), 1,32-1,44 (m, 8H), 1,32 (d, 6H), 1,27 (s, 9H), 1,02-1,24 (m, 3H), 0,82-0,90 (m, 2H).
237		Rendimiento: 57%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6), δ: 10,87 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,84 (m, 1H), 5,61 (dt, 1H), 5,06 (dd, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,42-4,54 (m, 2H), 3,98-4,08 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,78 (dd, 1H), 2,54-2,68 (m, 1H), 2,43-2,48 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,31 (dd, 1H), 1,66-1,80 (m, 2H), 1,53-1,60 (m, 2H), 1,50 (d, 3H), 1,49 (d, 3H), 1,31-1,45 (m, 8H), 1,06-1,32 (m, 18H), 0,81-0,90 (m, 2H).

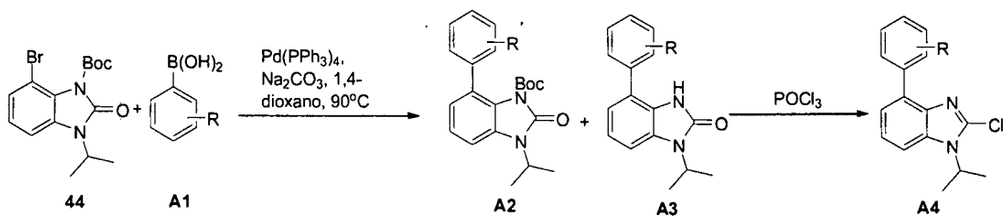
2,22 Síntesis del compuestos **238-253**

Esquema 2C



19 **Formula 2C**

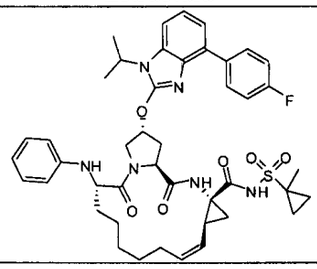
Síntesis del intermedio **A4**

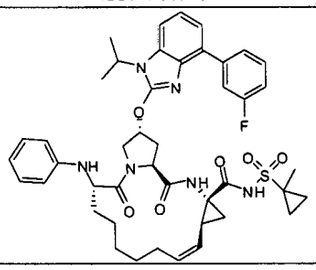
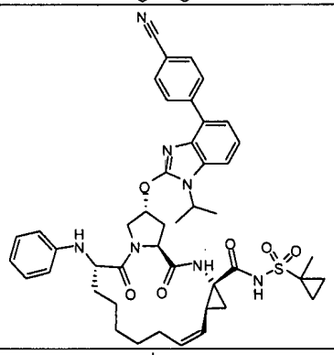
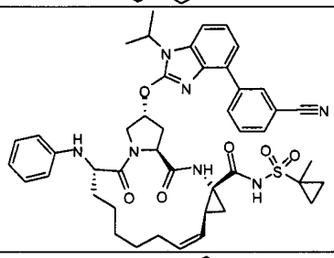
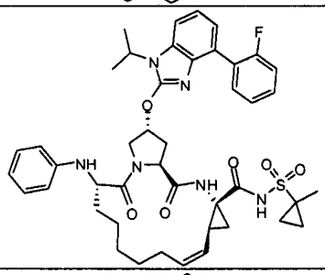
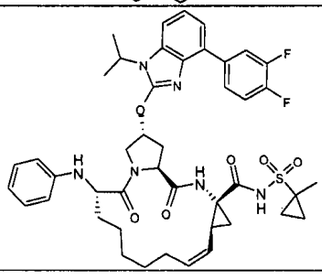


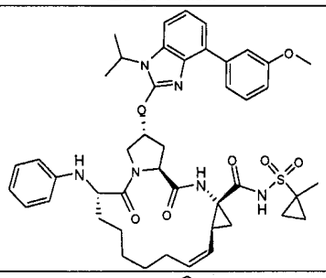
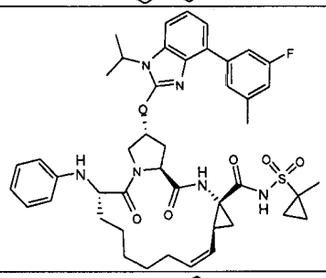
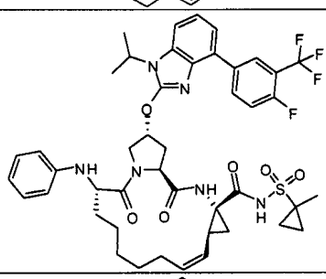
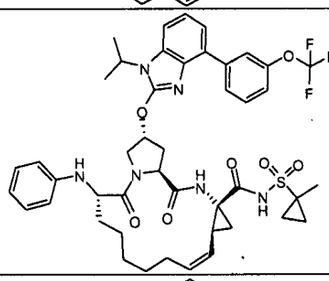
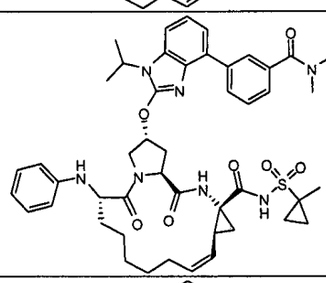
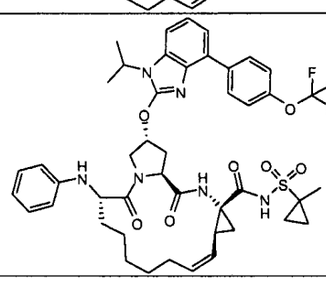
[0700] En un matraz se agregaron el compuesto **44** (1,0 eq.), el compuesto **A1** (2 eq.), $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 eq.), Na_2CO_3 (2 eq.), 1,4-dioxano (2 ml) y una gota de agua. Después de purgar el matraz con nitrógeno, la mezcla se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla se filtró y concentró, y se purificó con prep-TLC para obtener los compuestos **A2** & y **A3**, respectivamente. Una mezcla de los compuestos **A2**, **A3** y $POCl_3$ se colocó en un matraz La mezcla se agitó a 100°C durante 8 horas; luego se vertió en agua helada, se extrajo con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para obtener el compuesto **A4.**

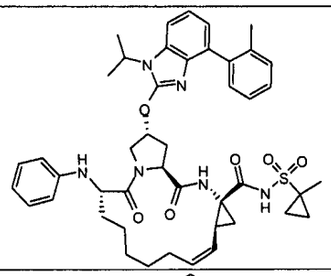
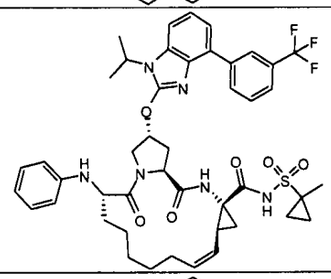
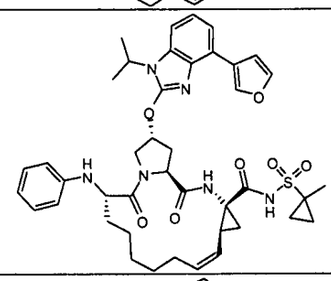
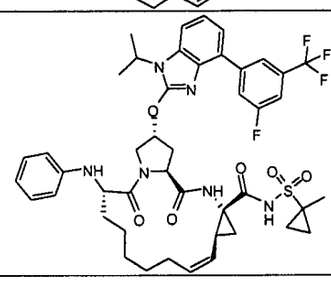
[0701] Los compuestos **238-253** se prepararon de acuerdo con el Esquema 2C. A una suspensión de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 8 eq.) en DMF (2 ml) se agregó el compuesto **19** (50 mg, 0,089 mmol) a una temperatura de 0°C. Después de agitar durante 2 horas a una temperatura de 0-5°C, se agregó el compuesto **A4a** (1,2 eq); la mezcla resultante se lavó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Después de que se completó la reacción, se enfrió la mezcla con agua helada, se acidificó con HCl acuoso (1N) hasta un pH=5-6; luego se extrajo la mezcla con acetato de etilo (20 ml × 3), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro; el solvente se eliminó bajo presión reducida; el residuo se purificó por medio de HPLC preparatoria para obtener la Fórmula 2C.

Tabla 4. Compuestos preparados de acuerdo con el **Esquema 2C.**

Compuesto	Estructura	Rendimiento
238		9,8 mg, 14%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 811,3.

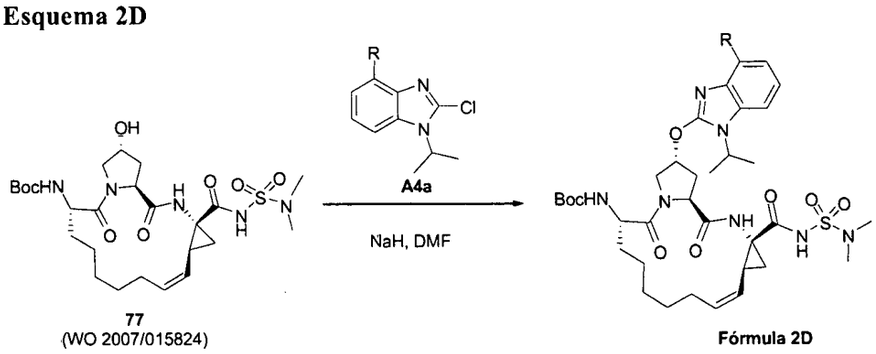
Compuesto	Estructura	Rendimiento
239		9,7 mg, 14%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 811,3.
240		19,4 mg, 27%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 818,3.
241		9,2 mg, 13 %. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 818,3,
242		6,2 mg, 9%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 810,9.
243		9,8 mg, 13%. MS (ESI) m / z $(M+Na)^+$ 851

Compuesto	Estructura	Rendimiento
244		9,9 mg, 14%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 823
245		9,4 mg, 16%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 825
246		6,7 mg, 9%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 879,3.
247		5,3 mg, 7%. MS (ESI) m / z $(M+Na)^+$ 899,3,
248		5,3 mg, 7%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 864,3
249		23 mg, 30%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 877,3

Compuesto	Estructura	Rendimiento
250		5 mg, 7%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 807,2
251		20,3 mg, 27%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 861,3
252		8,4 mg, 12 %. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 783,3
253		8,8 mg, 12%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 842,3

2.23 Síntesis de los compuestos **254-261**

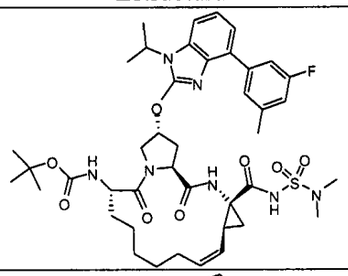
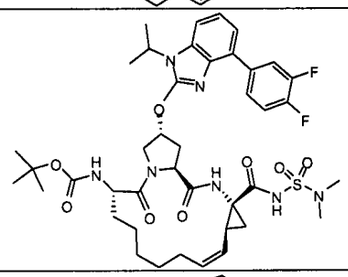
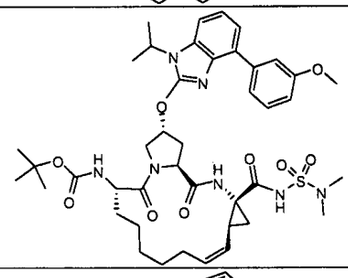
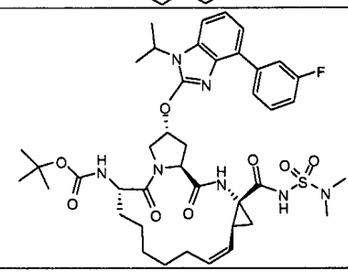
Esquema 2D

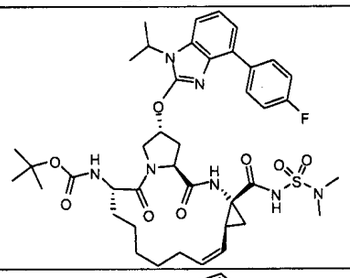
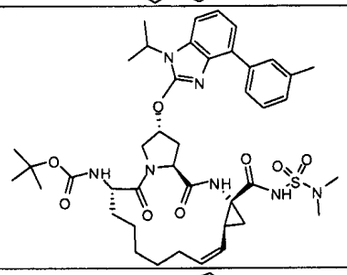
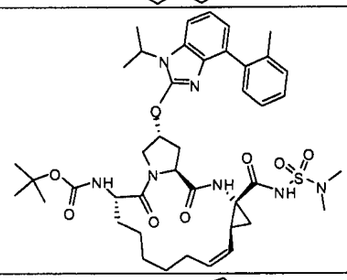
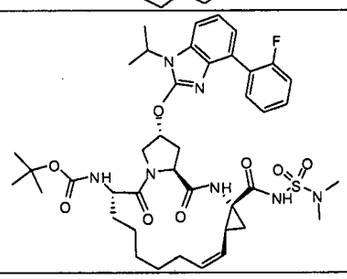


[0702] A una suspensión de NaH (dispersión de 60% en aceite mineral, 20 mg, 0,558 mmol) en DMF (1,5 ml) se agregó el compuesto **77** (40 mg, 0,0697 mmol) a una temperatura de

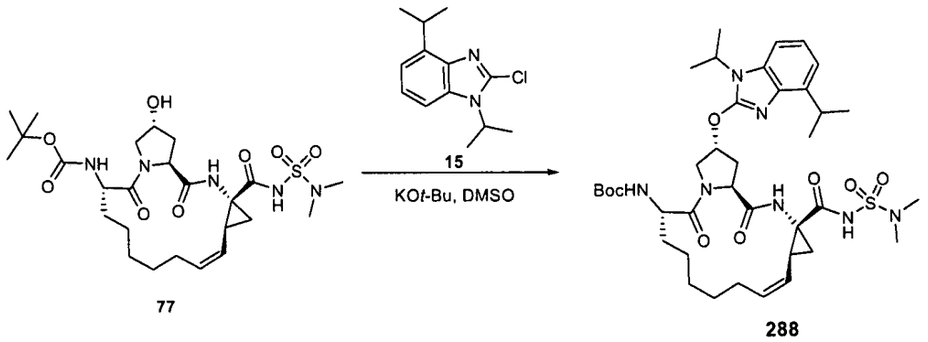
0°C. Después de agitar durante 1 horas a una temperatura de 0-5°C, se agregó el compuesto **A4a** (1,2 eq); la mezcla resultante se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Después de que se completó la reacción, se enfrió la mezcla con agua helada, se acidificó con HCl acuoso (1N) hasta un pH=5-6; luego se extrajo la mezcla con acetato de etilo (20 ml × 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se purificó por medio de HPLC preparatoria para producir la **Fórmula 2D**.

Tabla 5. Compuestos preparados de acuerdo con el **Esquema 2D.**

Compuesto	Estructura	Rendimiento
254		9,8 mg, 14%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 811,3.
255		9,7 mg, 14%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 811,3.
256		19,4 mg, 27%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 818,3.
257		9,2 mg, 13 %. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 818,3,

Compuesto	Estructura	Rendimiento
258		6,2 mg, 9%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 810,9.
259		9,8 mg, 13%. MS (ESI) m / z $(M+Na)^+$ 851
260		9,9 mg, 14%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 823
261		9,4 mg, 16%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 825

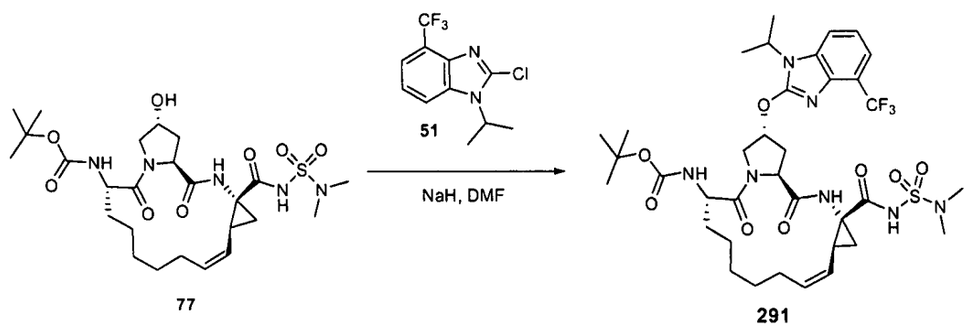
2.24 Síntesis del compuesto **288 (2.2)**



77 288

[0703] A una solución del compuesto **77** (100 mg, 0,175 mmol, 1 eq.) en 2 ml de DMSO a una temperatura de 0 ° se agregó KO*t*-Bu (118 mg, 1,05 mmol, 6 eq.) en porciones; luego se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se agregó el compuesto **15** (50 mg, 0,21 mmol, 1,2 eq.); la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se monitoreó la reacción por medio de LCMS. Después de que se completó la reacción, se enfrió la mezcla con agua helada, se acidificó con HCl acuoso (1M) hasta un pH=8, y luego se extrajo la mezcla con acetato de etilo (50 ml × 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro; se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se purificó por medio de prep-HPLC para producir el compuesto **288**. (9,5 mg, 7,0%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 772,3.

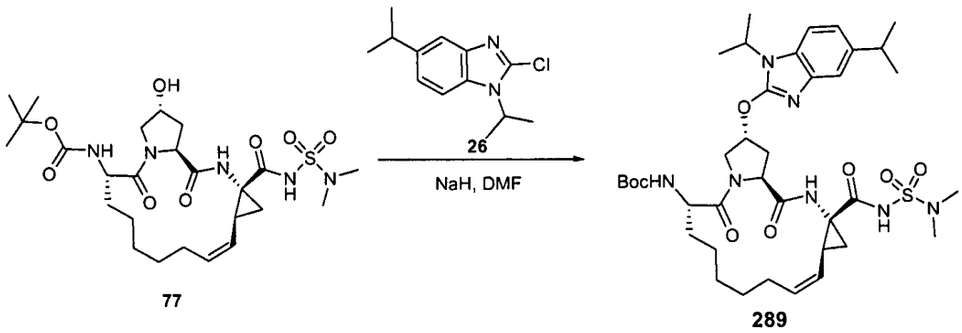
2.25 Síntesis del compuesto **291 (2,3)**



77 291

[0704] El Compuesto **291** fue preparado utilizando el mismo procedimiento general descrito anteriormente. Producto 12.4 mg (20%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 798.4.

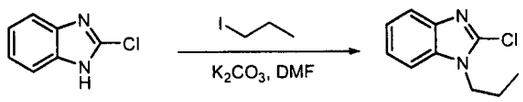
2.26 Síntesis del Compuesto **289 (2.4)**



77 289

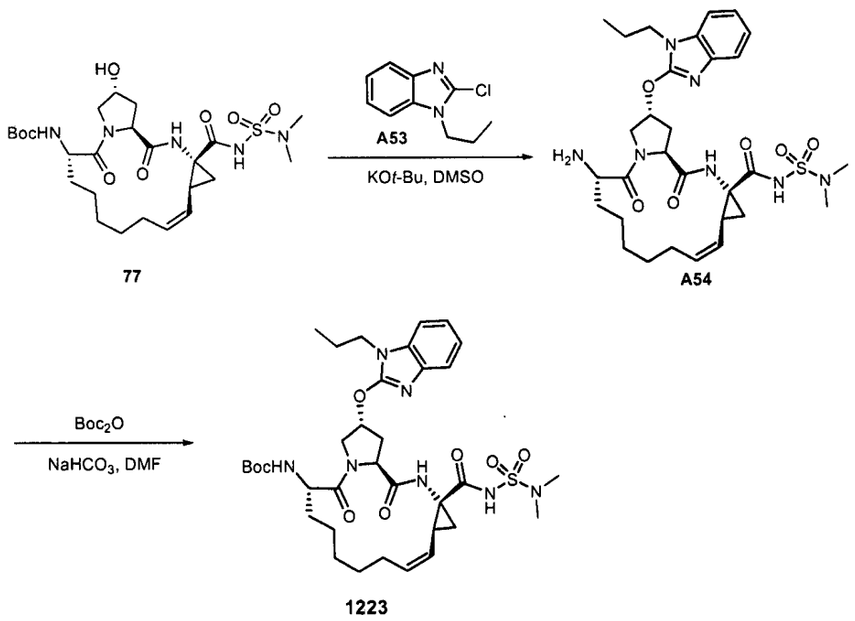
[0705] El Compuesto **289** fue preparado utilizando el mismo procedimiento general descrito anteriormente. Producto 10 mg (8%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 772.4.

2.27 Síntesis del Compuesto **1223** y **1224 (2.5)**



A52 **A53**

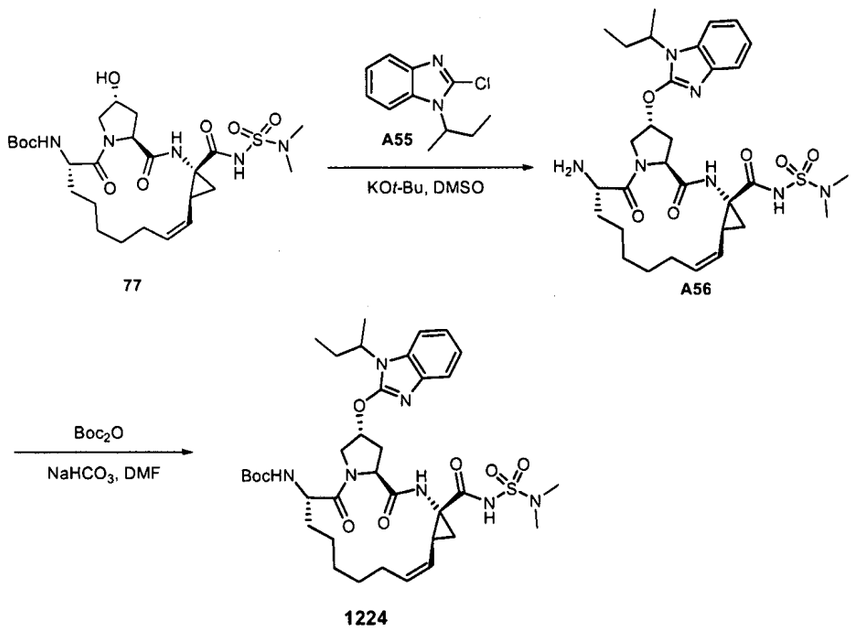
[0706] Preparación del compuesto **1223**: A una solución del compuesto **A52** (1.0 g, 6.5 mmol) en DMF (5 mL) se le agregó K_2CO_3 (1.8 g, 13.1 mmol) y 1-iodopropano (2.2 g, 13.1 mmol), la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción fue monitoreada con TLC. Después de culminar la reacción, la mezcla de la reacción fue diluida con agua, neutralizada con 1 HCl (HCl (1 M) acuoso, extraido con EtOAc (70 mL × 3), la capa orgánica fue combinada, lavada con salmuera, secada sobre Na2SO4 Sulfato de sodio anhidro, luego el solvente fue removido bajo presión reducida, el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice, con elución por éter de petróleo y acetato de etilo (4:1), para obtener el compuesto **A53** (1.19 g, 93%). 1 HCl (H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.61 (dd, *J*=3.6, 2.4Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 3H), 4.07 (t, *J*=12Hz, 2H), 1.82-1.77 (m, 2H), 0.89 (t, *J*=12Hz, 3H).



[0707] A una solución del compuesto **77** (1.0 eq.) en DMSO a 0°C se le agregó KO*t*-Bu (4.0 eq.), la mezcla fue agitada a 0°C durante 10 min, luego el compuesto **A53** (1.1 eq.) fue agregado y la mezcla en reacción fue agitada a r.t. durante la noche. La mezcla de la reacción fue monitoreada con LCMS. Después que el material fue consumido, la mezcla de la reacción fue diluida con agua, neutralizada con HCl (1 M) acuoso, extraído con EtOAc y lavado con salmuera, la capa orgánica fue concentrada y utilizada directamente sin purificación adicional.

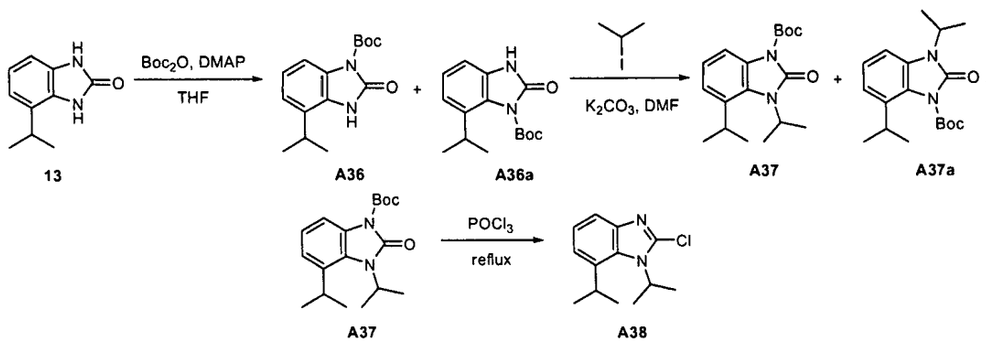
[0708] El componente crudo **A54** (1.0 eq.) se disolvió en DMF. A la solución resultante se añadió Boc_2O (1.1 eq.) y se agregó $NaHCO_3$ (2.0 eq.) , la mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción fue monitoreada con TLC. Después de culminar la reacción, la mezcla fue diluida con agua, neutralizada con HCl (1 M) acuoso, extraído con EtOAc y lavado con salmuera, la capa orgánica fue concentrada en *vacío* y purificada mediante prep-HPLC para obtener el compuesto **1223** (53.4 mg, 41%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 730.6.

[0709] Preparación del compuesto **1224**: A una solución del compuesto **A52** (1.0 g 6.5 mmol) en DMF (5 mL) se le agregó K_2CO_3 (1.8 g, 13.1 mmol) y 2-iodobutano (2.4 g, 13.1 mmol), la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción fue monitoreada con TLC. Después de culminar la reacción, la mezcla de la reacción fue diluida con agua, neutralizada con HCl (1 M) acuoso, extraído con EtOAc (70 mL × 3), la capa orgánica fue combinada, lavada con salmuera, secada sobre Na2SO4 Sulfato de sodio anhidro, luego el solvente fue removido bajo presión reducida, el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice, con elución por éter de petróleo y acetato de etilo (4:1), para obtener el compuesto **A55** (1 g, 73%).



[0710] El mismo procedimiento para elaborar el compuesto **1223** descrito en la sección 2.26 se utilizó para preparar el compuesto **1224** (48.5 mg, 37%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 744.4.

2.28 Síntesis del Compuesto **290 (2.7)**

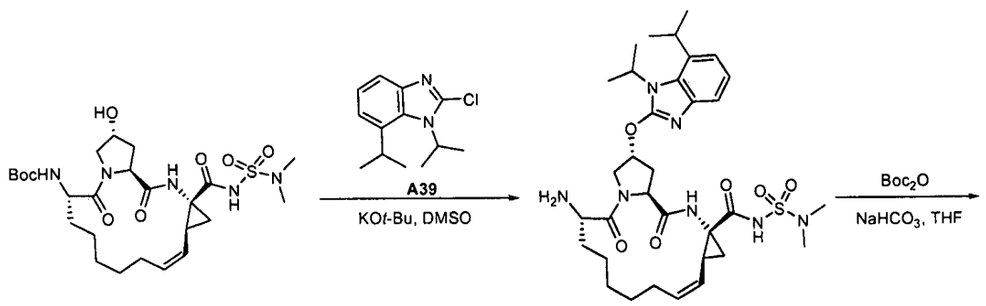


[0711] A una solución del compuesto **13** (1 g, 5.7 mmol) en THF anhidro (20 mL) se le agregó DMAP (700 mg, 3.3 mmol) y Boc_2O (1.3 g, 6 mmol). La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 hrs. La mezcla fue diluida con agua, extraída con EtOAc (70 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secada sobre Na_2SO_4, y evaporadas hasta sequedad bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice, con elución por éter de petróleo y acetato de etilo (2:1), para obtener una mezcla del compuesto **A36** ad **A36a** (1.4 g, 89%) como un sólido blanco.

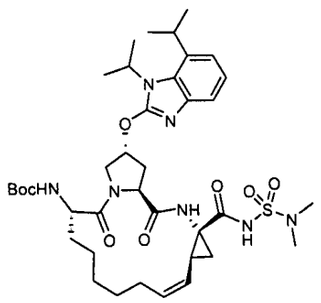
[0712] A una solución del compuesto **A36** ad **A36a** (1.4 g, 5 mmol) en DMF (9 mL) se le agregó yoduro de isopropilo (1.7 g, 10 mmol) y K_2CO_3 (1.4 g, 10 mmol). La solución fue

agitada a temperatura ambiente durante 16 hrs. La mezcla de la reacción fue diluida con agua, extraída con EtOAc (70 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secada sobre Na_2SO_4, y evaporadas hasta sequedad bajo presión reducida. El Compuesto **A37** fue aislado mediante prep-TLC como un sólido blanco e identificado con análisis **NOE** (160 mg, 10%).

[0713] En un matraz (50 mL) se introdujo el compuesto **A37** (160 mg, 0.5 mmol) y $POCl_3$ (4 mL). A la mezcla se le agregó TEA (50 mg, 0.5 mmol). La mezcla obtenida fue agitada a 110°C durante 8 horas. Después que el material fue consumido, la mezcla fue diluida con EtOAc (100 mL), neutralizada con $NaHCO_3$, 3 acuoso saturado, lavada con agua y salmuera, secada sobre sulfato sódico Na2SO4, y concentrado bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado mediante prep-TLC para obtener el compuesto **A38** (38 mg, 32%) como un sólido blanco.



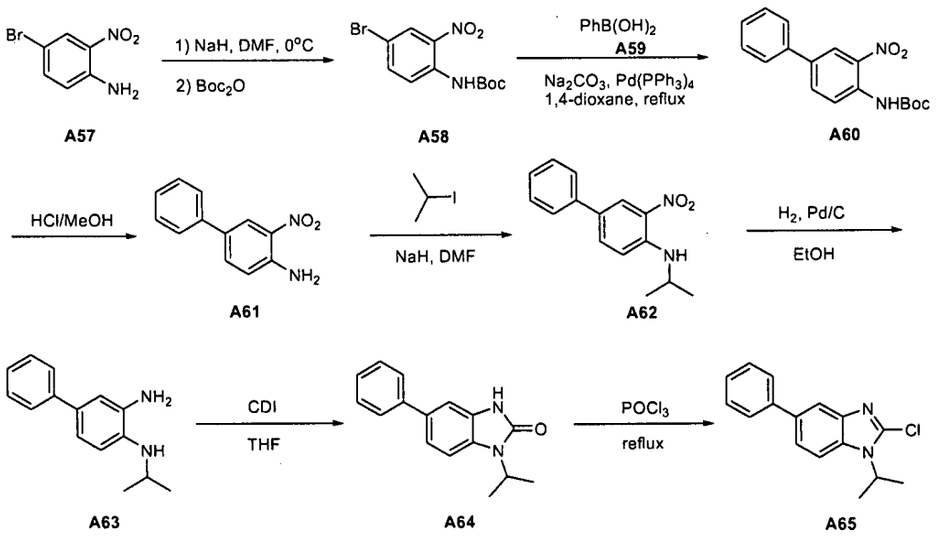
77 A40



290

[0714] El mismo procedimiento para elaborar el compuesto **1223** descrito en la sección 2.26 se utilizó para preparar el compuesto **290** (6.2 mg, 11%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 772.4.

2.29 Síntesis del Compuesto **262 (2.8)**



[0715] A una solución del compuesto **A57** (5 g, 23.04 mmol) en DMF (25 mL) a 0°C se le agregó NaH (60%, 1.01 g, 25.3 mmol) en porciones. Después de evolución completa de H_2, una solución de Boc_2O (5.53 g, 25.3 mmol) en 5mL de DMF se agregó lentamente a la mezcla de reacción durante 30 minutos. La reacción se dejó enfriando hasta temperatura ambiente, y agitada durante la noche. Mediante TLC se comprobó que la reacción había culminado. La reacción as enfriada con agua y la mezcla fue recogida en agua y extraída con acetato de etilo (70 mL × 3). La capa orgánica fue combinada, lavada con salmuera, secada sobre Na2SO4 Sulfato de sodio anhidro, el solvente fue removido bajo presión reducida, el producto crudo fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice para obtener el compuesto **A58** (3.2 g , 43.8%).

[0716] Se introduce en un matraz el compuesto **A58** (3.2 g, 10.09 mmol), Na_2CO_3 (2.14 g, 20.19 mmol), el compuesto **A59** (2.7 g, 20.19 mmol) y Pd $(PPh_3)_4$ (2.33 g, 2.018 mmol). El matraz fue desgasificado con nitrógeno tres veces, y luego se agregó 1,4-dioxano (20 mL) y una gota de agua. La mezcla obtenida se calentó a reflujo durante la noche bajo protección de nitrógeno. Después de culminar la reacción, la reacción fue enfriada a temperatura ambiente y el solvente fue evaporado, el residuo fue diluido con acetato de etilo (200 mL). El sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró *en vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash para obtener el compuesto **A60** (1.5 g, 47.3 %).

[0717] El Compuesto **A60** (1.5 g, 4.78 mmol) se disolvió en una solución de HCl en MeOH (4 M, 15 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 18 hrs. Mediante análisis TLC se comprobó que la reacción había culminado. La mezcla de la reacción fue concentrada bajo presión reducida; el residuo fue recogido en agua y basificado con $NaHCO_3$ acuoso saturado, extraído con acetato de etilo (70 mL × 3), la capa orgánica fue combinada, lavada con salmuera, secada sobre Na2SO4 Sulfato de sodio anhidro y concentrada *en vacío*

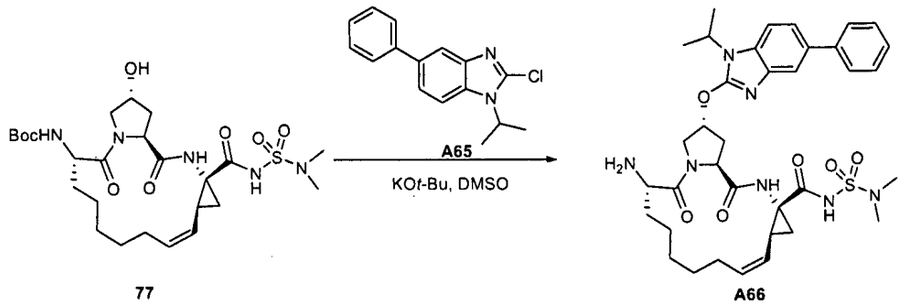
para obtener el compuesto crudo **A61**, que se utilizó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional (1.0 g, 98%).

[0718] A una solución del compuesto **A61** (490 mg, 2.29 mmol) en DMF (5 mL) se le agregó NaH (60%, 110 mg, 2.75 mmol) en porciones a 0°C. Después de agitar durante 15 min, se le agregó a la misma 2-iodopropano (389 mg, 2.29 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 20 hrs. Mediante análisis TLC se comprobó que la reacción había culminado. La mezcla fue diluida con agua, extraída con acetato de etilo (50 mL × 3). Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas sobre Na2SO4 Sulfato de sodio anhidro, y concentradas *en vacío* El residuo fue purificado mediante prep-TLC para obtener el compuesto **A62** (200 mg, 34.0 %).

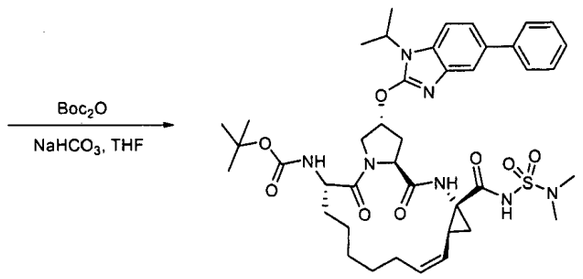
[0719] Una mezcla del compuesto **A62** (200 mg, 1.17 mmol) y Pd/C (30 mg) en EtOH (10 mL) fue desgasificada tres veces con hidrógeno, y luego agitada a temperatura ambiente bajo una presión de atmósfera de hidrógeno (30 psi) durante 18 hrs. Después que la reacción había culminado, la mezcla fue filtrada y el filtrado fue concentrado en *vacío* para obtener compuesto crudo **A63,,** que se utilizó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional (250 mg, 95%).

[0720] A una solución del compuesto **A63** (250 mg, 1.1 mmol) en THF (5 mL) se le agregó CDI (361 mg, 2.2 mmol), la mezcla obtenida fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue supervisada con TLC. Después de culminar la reacción, el solvente fue removido bajo presión reducida, y la mezcla obtenida fue purificada mediante prep-TLC para obtener el compuesto **A64** como sólido marrón (200 mg, 72%).

[0721] Una solución del compuesto **A64** (120 mg, 0.47 mmol) en $POCl_3$ (3 mL) se calentó a reflujo durante 16 hrs. Mediante análisis TLC se comprobó que la reacción había culminado. Después de enfriar hasta r.t., la mezcla fue vertida en agua helada, neutralizada con $NaHCO_3$ saturado acuoso, y luego extraída con acetato de etilo (20 mL × 3), la capa orgánica fue combinada, lavada con salmuera, secada sobre Na2SO4 Sulfato de sodio anhidro, y concentrada *en vacío* para obtener el compuesto crudo **A65** (120 mg, 94%), que se utilizó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.



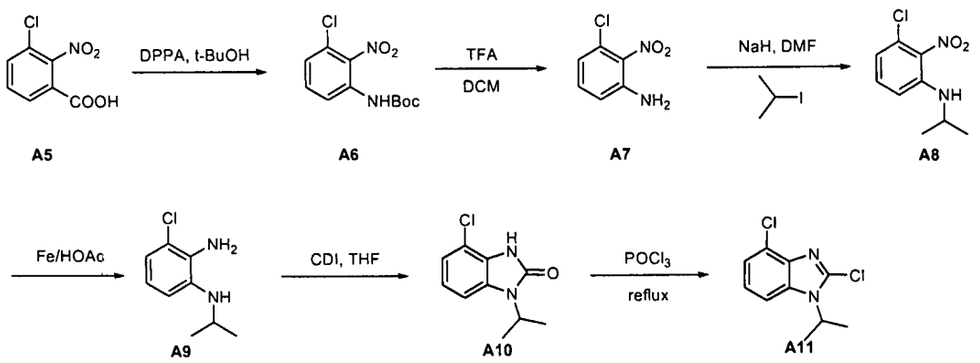
77 A66



262

[0722] El mismo procedimiento para elaborar el compuesto **1223** descrito en la sección 2.26 se utilizó para preparar el compuesto **262** (54.4 mg, 17.5%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 806.5.

2.30 Síntesis de los Compuestos **263** ad **264**



A5 A6 A7 A8 A9 A10 A11

[0723] El Compuesto **A5** (4 g, 19.9 mmol) en *t*-BuOH (20 mL) contentivo de Et_3N (2.9 mL, 20.9mmol) fue tratado con (5.75 g, 20.9 mmol) y agitado a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta r.t., la mezcla fue vertida en agua y extraída con EtOAc (100 mL × 3), la capa orgánica fue combinada y lavada con salmuera, secada sobre Na2SO4 Sulfato de sodio anhidro, concentrada *en vacío*. El residuo fue purificado en cromatografía de columna de gel de sílice, con elución por éter de petróleo y acetato de etilo (7:1), para obtener el compuesto **A6** (5 g, 92%).

[0724] Se introduce en un matraz el compuesto **A6** (5 g, 18 mmol), TFA (5 mL) y CH_2Cl_2 (15 mL). anhidro (15 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h.

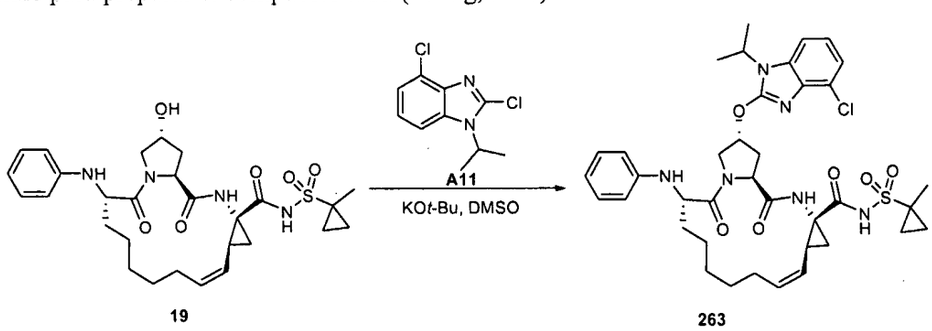
Después que el material fue consumido, se removió el exceso de TFA bajo presión reducida. El residuo fue recogido en agua y basificado con NH_4OH. La capa acuosa fue extraída con EtOAc (100 mL x 3), la capa orgánica fue combinada y lavada con salmuera, secada sobre Na2SO4 Sulfato de sodio anhidro, concentrada en *vacío* para obtener el compuesto **A7** (3 g, 95%).

[0725] Se introduce en un matraz el compuesto **A7** (2 g, 11.6 mmol) y DMF (15 mL) y se purga con nitrógeno. A la mezcla obtenida se le agregó NaH (60%, 0.93 g, 23.2 mmol) en porciones a 0°C. Después de agitar durante 30 min a 0°C, se le agregó a la misma 2-propagando (3.9 g, 23.2 mmol) en gotas. A continuación, se dejó enfriando la mezcla a temperatura ambiente y fue agitada durante la noche. La mezcla fue enfriada lentamente agregando MeOH y luego recogida en agua. La capa acuosa fue extraída con EtOAc (70 mL × 3), la capa orgánica fue combinada y lavada con salmuera, secada sobre Na2SO4 Sulfato de sodio anhidro, concentrada *en vacío* para obtener el compuesto **A8** (1.8 g, 72%), que se utilizó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

[0726] En un matraz de fondo redondo se introdujo el compuesto **A8** (1.3 g, 6.06 mmol); MeOH (20 mL) y se agregó HOAc (6 mL) para disolverlo. A la mezcla obtenida se le agregó polvo de hierro (1.35 g, 24.24 mmol) en porciones a r.t.. La reacción fue supervisada mediante TLC. Después de agitar durante 1· h, la reacción fue culminada, los solventes fueron removidos bajo presión reducida, el residuo fue basificado con $NaHCO_3$ acuoso saturado a pH=9-10, se agregó EtOAc (150 mL). La mezcla fue filtrada, y el filtrado fue lavado con salmuera, secado sobre Na_2SO_4 anhidro, concentrada en *vacío* para obtener el compuesto **A9** como aceite marrón (0.5 g, 45 %).

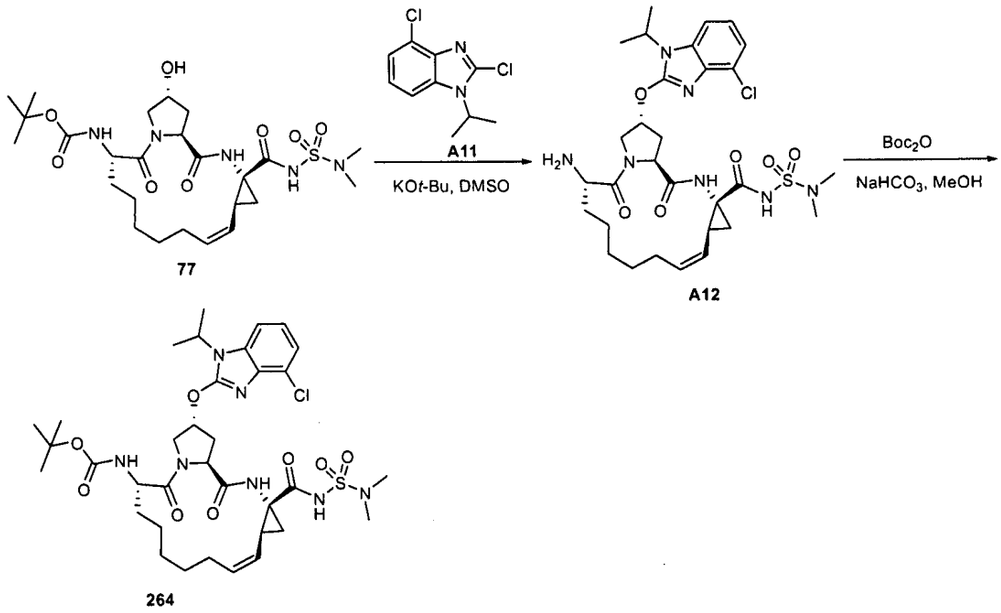
[0727] En un tubo de microonda se introdujo el compuesto **A9** (550 mg, 3 mmol), CDI (0.97 g, 6 mmol), CDI (0.97 g, 6 mmol) y THF anhidro (5 mL), la mezcla de la reacción fue calentada a 120°C en el microondas durante 1 h. Después de enfriar hasta r.t, la mezcla fue concentrada, el residuo fue purificado en cromatografía de columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1) para obtener el compuesto **A10** (200 mg, 32%).

[0728] El procedimiento para elaborar el compuesto **A65** descrito en la sección 2.28 se utilizó para preparar el compuesto **A11** (40 mg, 91%).



19 263

[0729] Se introduce en un matraz el compuesto **19** (56 mg, 0.1 mmol) y DMSO (1.5 mL), la solución fue purgada con nitrógeno y luego se le agregó a la misma KOt-Bu (45 mg, 0.4 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se agregó el compuesto **A11** (23 mg, 0.1 mmol) y la mezcla fue agitada durante 12 horas a temperatura ambiente. Mediante LCMS se comprueba que la reacción había culminado y la reacción fue enfriada con agua helada, acidificada con HCl (1 N) acuoso a pH=5-6, extraído con EtOAc (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na_2SO_4, concentrada *en vacío*. El residuo fue purificado con HPLC preparativo para obtener**263** como sólido amarillo claro (17 mg, 23%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 751.3.

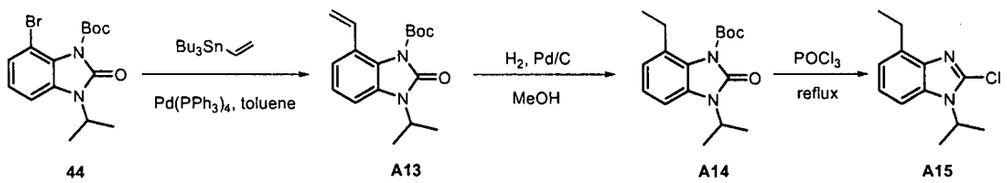


[0730] Se introduce en un matraz el compuesto **77** (57 mg, 0.1 mmol) y DMSO (1.5 mL), la solución fue purgada con nitrógeno y luego se le agregó a la misma KO*t*-Bu (45 mg, 0.4 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se agregó el compuesto **A11** (23 mg, 0.1 mmol) y la mezcla fue agitada durante 12 horas a temperatura ambiente. Mediante LCMS se comprueba que la reacción había culminado y que el compuesto **A12** era el producto principal. La reacción fue enfriada con agua helada, neutralizada con HCl (1 M) acuoso a pH=6-7, la mezcla obtenida se utilizó directamente en el siguiente paso.

[0731] A la mezcla obtenida anteriormente se le agregó MeOH (2 mL), agua (0.2 mL) y $NaHCO_3$ (10 mg, 0.12 mmol). Luego se agregó también Boc_2O (22 mg, 0.1 mmol). La mezcla fue agitada a r.t. durante 2 hrs. Luego el metanol fue evaporado, la mezcla fue acidificada con HCl (1 N) a pH=5-6, extraído con EtOAc (15 mL × 3). La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4, concentrada *en vacío*. El residuo fue

purificado con HPLC preparativo para obtener el compuesto **264** como un sólido blanquecino (21 mg, 28%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 764.2.

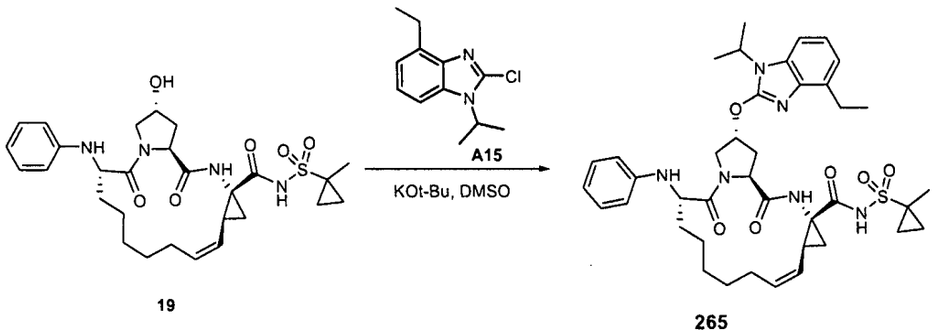
2.31 Síntesis del Compuesto **265 (1.5)**



[0732] A una solución del compuesto **44** (0.12 g, 0.34 mmol) en tolueno (20 mL) se le agregó estaño de tributilo de etileno (0.32 g, 1.02 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0.04 g, 0.034 mmol). La mezcla fue desgasificada con nitrógeno tres veces y calentada a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 12 hrs. El solvente fue removido en *vacío*, y el residuo fue purificado mediante prep-TLC para obtener el compuesto **A13** (70 mg, 68%) como un aceite amarillento. **^{1}H NMR:** (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.18-7.14 (m, 2H), 7.02 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.88-6.74 (m, 1H), 5.15 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H), 1.66 (s, 9H), 1.55 (d, *J*=6.8Hz, 6H).

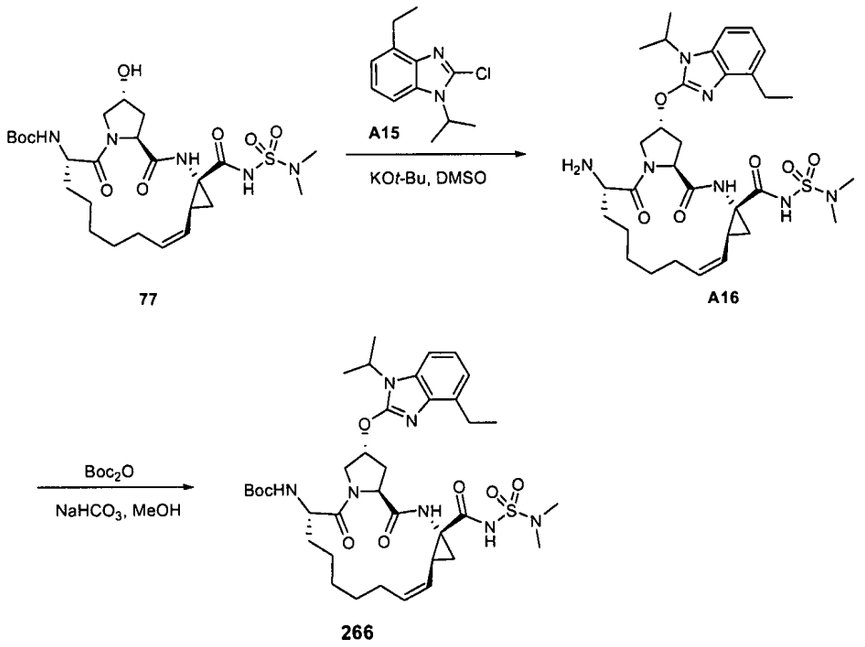
[0733] En una autoclave se introdujo el compuesto **A13** (0.07 g, 2.23 mmol), MeOH (10 mL) ad Pd/C (0.01 g) bajo atmósfera de nitrógeno. Luego la mezcla fue desgasificada con hidrógeno tres veces y agitada a r.t. bajo atmósfera de nitrógeno (30 psi) durante 4 hrs. Después que culminó la reacción, la mezcla fue filtrada y el filtrado fue concentrado para obtener el compuesto **A14** (70 mg, 99%) como un aceite amarillento.

[0734] El procedimiento para elaborar el compuesto **A65** descrito en la sección 2.28 se utilizó para preparar el compuesto **A15**..



[0735] El mismo procedimiento para elaborar el compuesto **288** descrito en la sección 2.22 se utilizó para preparar el compuesto **265** (9 mg, 17%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 745.4.

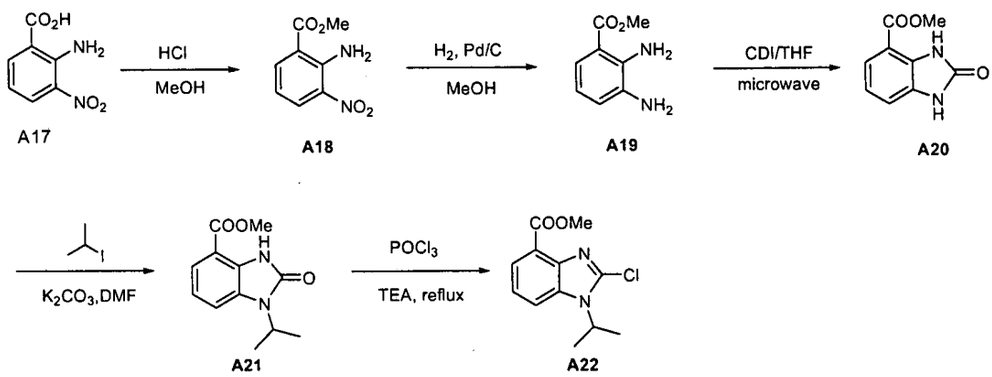
2.32 Síntesis del Compuesto **266 (2.10)**



266

[0736] El mismo procedimiento para elaborar el compuesto **1223** descrito en la sección 2.26 se utilizó para preparar el compuesto **266** (4.5 mg, 12%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 758.4.

2.33 Síntesis del Compuesto **267-275 (1.6)**



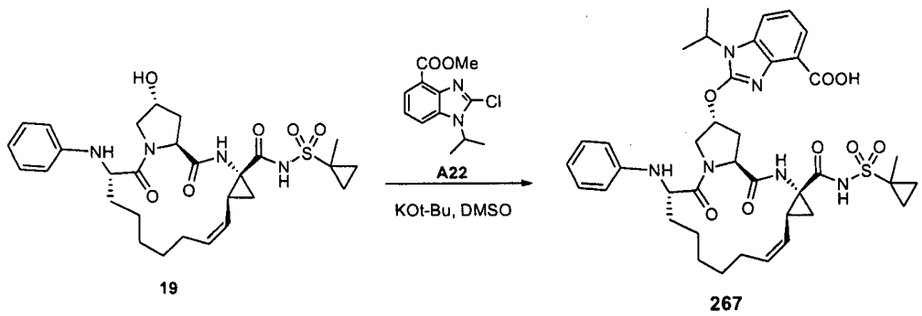
[0737] El Compuesto **A17** (20 g, 109.9 mmol) se disolvió en una solución de HCl/Metanol (4 M, 300 mL) y la mezcla se trató a reflujo durante 12 hrs bajo nitrógeno. Después de culminar la reacción, la mezcla fue concentrada bajo presión reducida y luego neutralizada con $NaHCO_3$ saturado acuoso. La capa acuosa fue extraída con EtOAc (200 mL × 3), la capa orgánica fue combinada y lavada con salmuera, secada sobre Na2SO4 Sulfato de sodio anhidro, concentrada *en vacío* para obtener un producto crudo, se purificó en cromatografía de columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 30:1) para obtener el compuesto **A18** (20.1g, 93%).

[0738] A una solución del compuesto **A18** (20.0 g, 102 mmol) en MeOH (1 L) se le agregó (4 g). La mezcla de la reacción fue hidrogenada a r.t. bajo una presión de 50 psi durante 12 hrs. Después de culminar la reacción, la mezcla fue filtrada y concentrada bajo presión reducida para obtener un producto crudo **A19** (14.0 g, 83%), que se utilizó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

[0739] A una solución del compuesto **A19** (14.0 g, 84.3 mmol) en THF anhidro (400 mL) se le agregó CDI (54.6 g, 337 mmol). La mezcla fue irradiada en microondas a 120°C durante 20 min. Después, la mezcla fue enfriada hasta r.t. y neutralizada con HCl (0.1 M) acuoso. La mezcla fue filtrada y extraída con EtOAc (150 mL×3), la capa orgánica fue combinada y lavada con salmuera, secada sobre Na2SO4 Sulfato de sodio anhidro, concentrada en *vacío* para obtener un compuesto crudo **A20** (13.5 g, 83 %), que se utilizó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

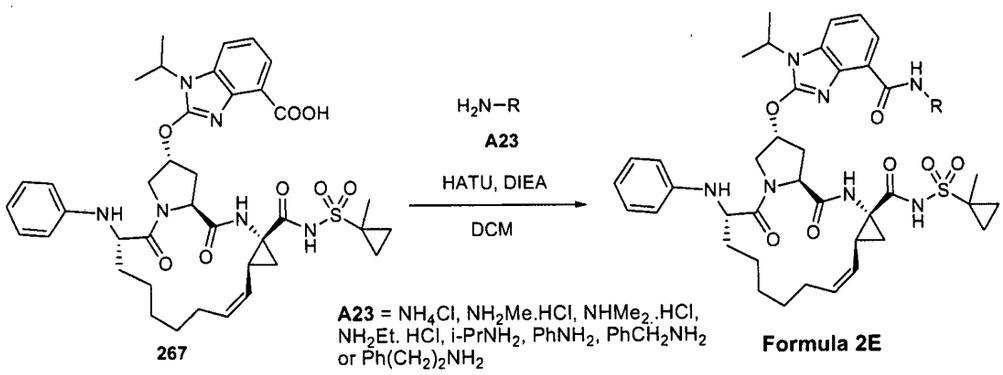
[0740] A una mezcla del compuesto **A20** (2.0 g, 11.4 mmol) y K_2CO_3 (3.2 g, 22.7 mmol) en DMF (60 mL) se le agregó 2-iodopropano (2.3 g, 13.6 mmol). La mezcla de la reacción fue agitada durante 24 hrs a r.t. bajo atmósfera de nitrógeno. Después de culminar la reacción, la mezcla fue recogida en agua y neutralizada con HCl (1 M) acuoso. La mezcla fue extraída con EtOAc (70 mL × 3), la capa orgánica fue combinada y lavada con salmuera, secada sobre Na2SO4 Sulfato de sodio anhidro, concentrada *en vacío* para obtener un producto crudo. Se purificó en cromatografía de columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 20:1) para obtener el compuesto **A21** (1.3 g, 49%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 234.7. **^{1}H NMR** (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.96 (s, 1H), 7.56 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.02 (t, *J*=8.0Hz, 1H), 4.68-4.64 (m, 1H), 1.39 (d, *J*=6.4Hz, 6H).

[0741] El procedimiento para elaborar el compuesto **A65** descrito en la sección 2.28 se utilizó para preparar el compuesto **A22** (3 g, 41%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 252.8.



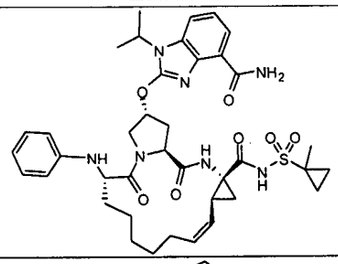
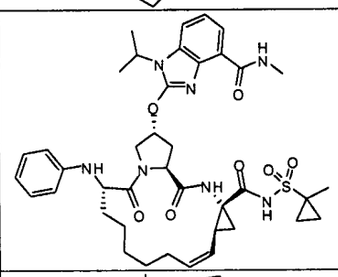
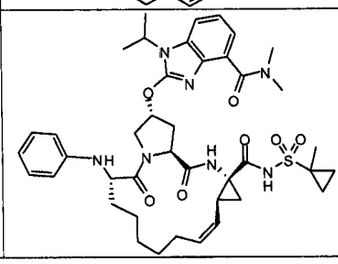
19 267

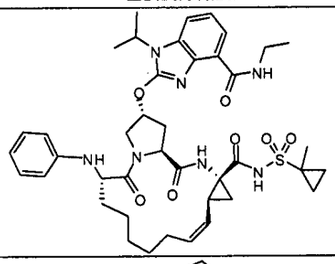
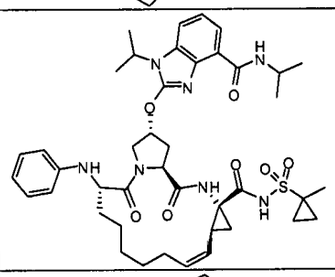
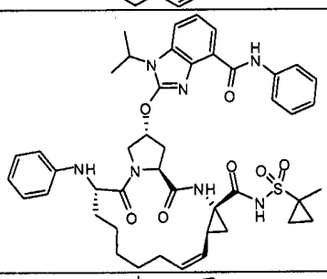
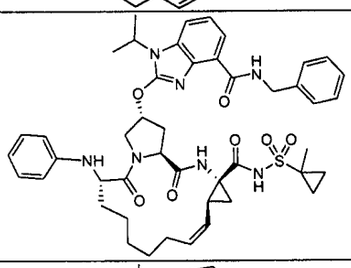
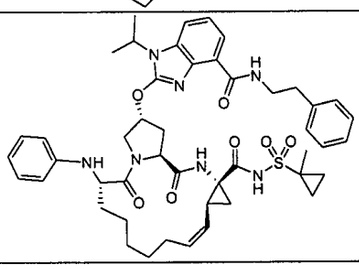
[0742] El procedimiento para elaborar el compuesto **288** descrito en la sección 2.22 se utilizó para preparar el compuesto **267** (29 mg, 19%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 761.5.



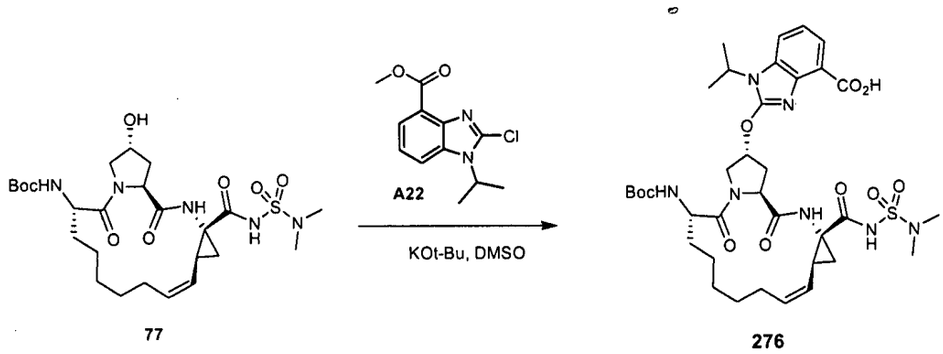
[0743] A una solución del compuesto **267** (1 eq.) en CH_2Cl_2 se le agregó HATU (1.5 eq.), DIEA (4.0 eq.) y amina A23 **A23** (1.2 eq.). La mezcla de la reacción fue agitada a r.t. durante 12 hrs. Mediante LCMS se supervisó la reacción, y luego la mezcla fue concentrada *en vacío*. El residuo fue purificado con HPLC preparativo para obtener la **Formula 2E**. Los siguientes compuestos fueron preparados utilizando este procedimiento.

Tabla 6. Compuestos preparados según el procedimiento para elaborar **Formula 2E.**

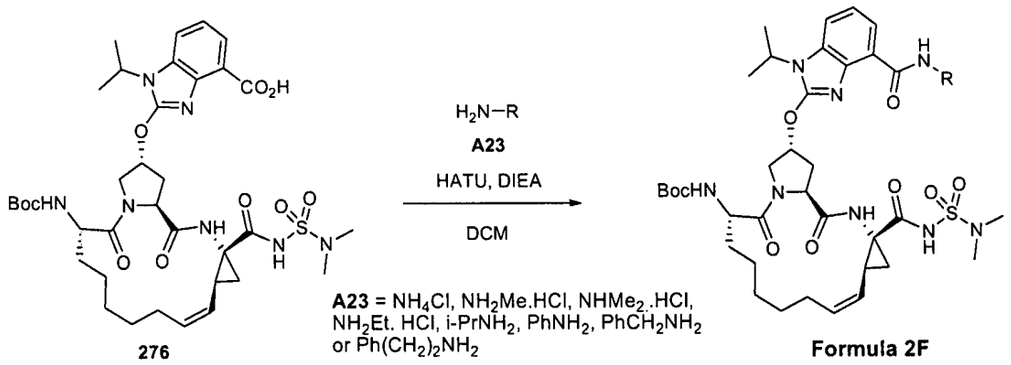
Compuesto	Estructura	Producto
268		35 mg, 92%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 760.5.
269		19 mg, 49%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 774.3.
270		20 mg, 51%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 788.6.

Compuesto	Estructura	Producto
271		22.1 mg, 56%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 788.6.
272		16 mg, 40%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 802.3.
273		18 mg, 43%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 836.3.
274		13.5 mg, 32%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 850.3.
275		15.5 mg, 34%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 864.3.

2.34 Síntesis del Compuesto **276-284 (2.11)**



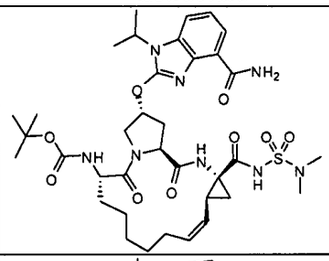
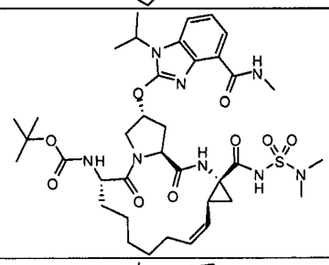
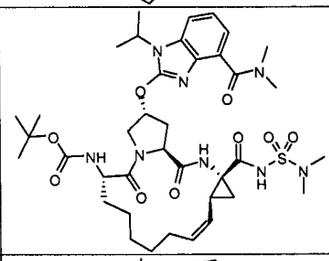
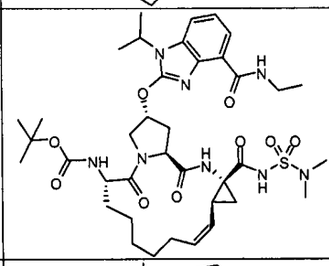
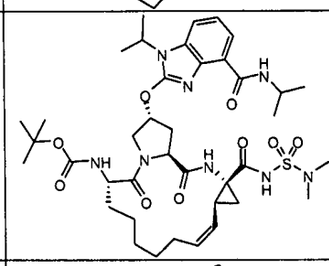
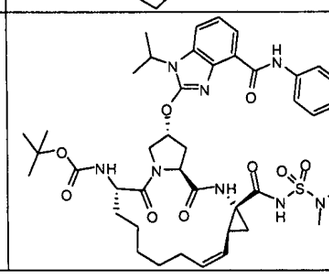
[0744] Se introduce en un matraz el compuesto **77** (114 mg, 0.2 mmol), KO*t*-Bu (101 mg, 0.9 mmol) y DMSO (3 mL). La mezcla obtenida fue agitada a 0°C durante 30 min bajo nitrógeno. Luego el compuesto **A22** (60 mg, 0.24 mmol) se le agregó a la misma. La mezcla de la reacción fue agitada a r.t. durante 16 hrs. La reacción fue supervisada con LCMS. Mediante LCMS se comprobó que la reacción había culminado y **276{ut2 era el producto principal. La mezcla de la reacción fue enfriada con agua helada, acidificada con HCl (1 M) acuoso a pH=6, extraído con EtOAc (30 mL × 3). La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4, concentrada *en vacío*. El residuo fue purificado con HPLC preparativo para obtener el compuesto 276** (31.5 mg, 20%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 774.5.

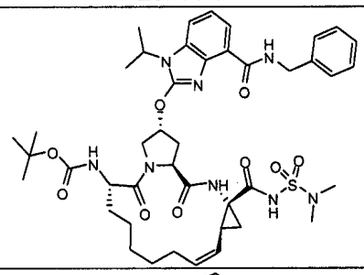
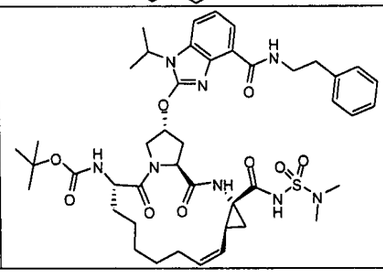


[0745] A una solución del compuesto **276** (1 eq.) en CH_2Cl_2 se le agregó HATU (1.5 eq.), DIEA (4.0 eq.) y amina A23 (1.2 eq.). La mezcla de la reacción fue agitada a r.t. durante 12 hrs. Mediante LCMS se supervisó la reacción. Después de culminar la reacción, la mezcla fue concentrada *en vacío*. El residuo fue purificado con HPLC preparativo para obtener la **Formula 2F{ut2. Los siguientes compuestos fueron preparados utilizando este procedimiento.**

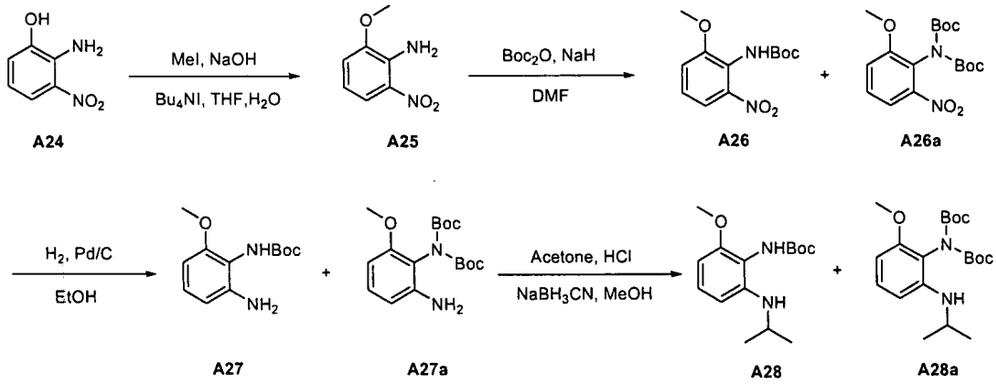
Tabla 7. Compuestos preparados según el procedimiento para elaborar la **Formula 2F.**

Compuesto	Estructura	Producto

Compuesto	Estructura	Producto
277		16 mg, 41%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 773.6.
278		12.5 mg, 32%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 787.6.
279		29.5 mg, 74%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 801.6.
280		26 mg, 65%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 801.6.
281		17.5 mg, 43%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 815.6.
282		8 mg, 20%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 849.5.

Compuesto	Estructura	Producto
283		12.5 mg, 38%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 863.4.
284		13 mg, 46%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 877.5.

2.35 Síntesis del Compuesto **285 (1.7)**



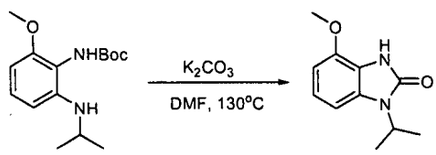
[0746] Yoduro de Tetrabutilaminonio (0.4 g, 1.08 mmol, 0.4 eq.), hidróxido de sodio (4 g, 100 mmol, 3.8 eq., en 4 mL de agua) y yoduro de metilo (3.4 mL, 64.8 mmol, 2.5 eq.) se añadieron a una solución del compuesto **A24** (4 g, 25.95 mmol, 1 eq.) en 80 mL de THF. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Mediante análisis TLC se comprobó que la reacción había culminado. El solvente fue removido bajo vacío, y el residuo fue diluido con agua, extraído con acetato de etilo (50 mL × 3). Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas sobre Na2SO4 Sulfato de sodio anhidro, el solvente fue removido bajo presión reducida para obtener el compuesto crudo **A25** (4.5 g, 103%), que se utilizó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

[0747] Se introdujo en un matraz NaH (60%, 0.71 g, 17.8 mmol) y 5 mL de DMF. Una solución del compuesto **A25** (2 g, 11.89 mmol) en 15 mL de DMF fue agregada a un matraz a 0 °C. Después de agitar durante 30 min, una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (2.59 g, 11.89 mmol) en 6 mL de DMF fue agregada a 0 °C. La mezcla se dejó a temperatura ambiente

para reducir su temperatura, y fue agitada durante la noche. Mediante análisis TLC se comprobó que el material fue consumido. La mezcla fue diluida con agua, extraída con acetato de etilo (50 mL × 3). Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas sobre Na2SO4 Sulfato de sodio anhidro, concentrada *en vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash para obtener una mezcla del compuestos **A26** y **A26a** (1.47 g).

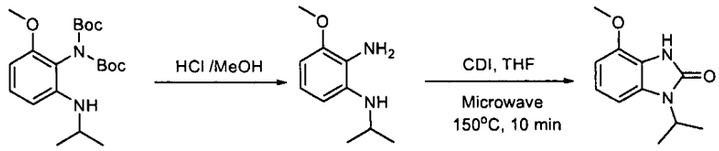
[0748] Los intermedios **A27** y **A27a** se prepararon utilizando un procedimiento que es similar al descrito en la sección 2.32 para la preparación del compuesto A19.

[0749] A una solución de los compuestos **A27** y **A27a** (600 mg en MeOH (4.5 mL) se le agregó acetona (0.37 mL, 5.0 mmol) y conc.HCl (0.27 mL) y la mezcla fue agitada durante otra hora a r.t. Después, se agregó cianoborohidruro de sodio en porciones a 0 °C y la mezcla fue agitada durante 2 hrs a r.t. La mezcla de la reacción fue recogida en agua y basificada a pH=9 con $NaHCO_3$ saturado acuoso. La mezcla fue extraída con acetato de etilo (50 mL × 3). Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas sobre Na2SO4 Sulfato de sodio anhidro, concentrada *en vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash para obtener el compuesto **5** (180 mg) y **5a** (270 mg) respectivamente.



A28 **A29**

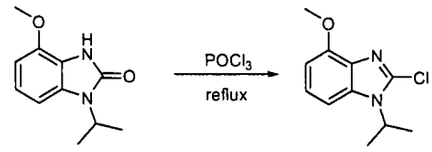
[0750] A una solución del compuesto **A28** (100 mg, 0.356 mmol) en DMF (3 mL) se le agregó K_2CO_3 (52 mg, 0.36 mmol). La mezcla de la reacción fue calentada a 130 °CC durante 8 horas. Mediante análisis TLC se comprobó que la reacción había culminado. La mezcla fue diluida con agua, extraída con acetato de etilo (50 mL × 3). Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas sobre Na2SO4 Sulfato de sodio anhidro, concentrada *en vacío*. El residuo fue purificado mediante prep-TLC para obtener el compuesto **A29** (50 mg, 68 %).



A28a **A30** **A29**

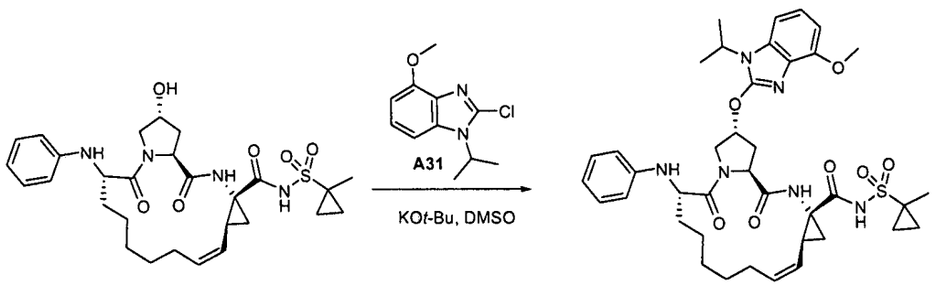
[0751] A una solución de amina libre **A30** (0.5 g, 3.62 mmol) en 8 mL de THF se le agregó CDI (2.36 g, 14.48 mmol). El recipiente de la reacción fue calentado en microondas a 150 °C durante 10 min. Mediante análisis TLC se comprobó que la reacción había culminado. La mezcla de la reacción fue enfriada hasta r.t., concentrada *en vacío*. El residuo fue acidificado

con HCl (1 M) acuoso. El precipitado se formó y se recolectó por filtrado. El sólido era compuesto **A29** (90 mg, 65%).



A29 **A31**

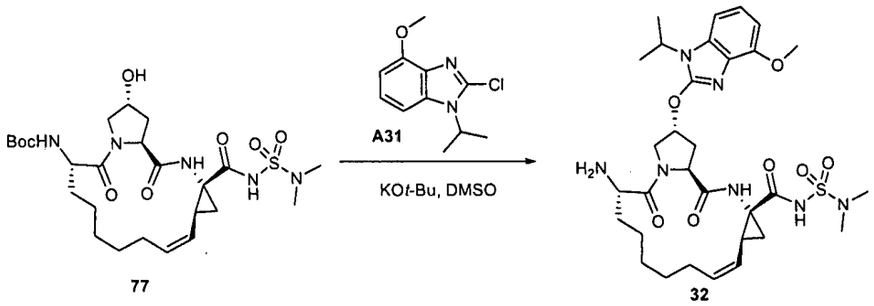
[0752] El Compuesto **A31{ut4 Se preparó siguiendo el procedimiento para elaborar el compuesto A65** descrito en la sección 2.28.



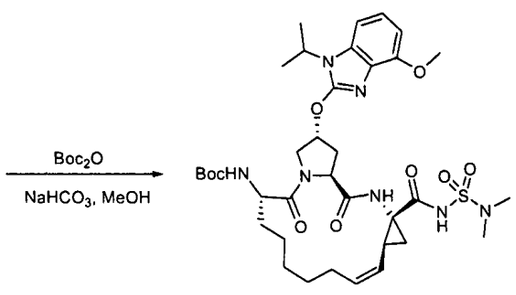
19 **285**

[0753] El mismo procedimiento para elaborar el compuesto **288** descrito en la sección 2.22 se utilizó para preparar el compuesto **285** (15.2 mg, 23%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 747.4.

2.36 Síntesis del Compuesto **286 (2.12)**



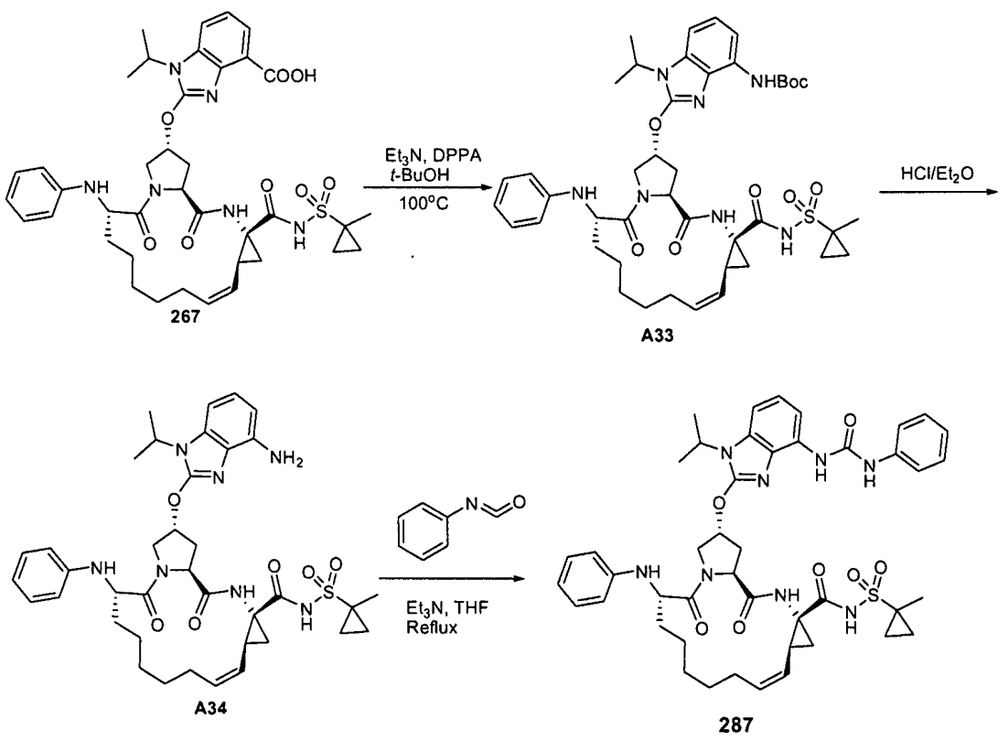
77 **32**



286

[0754] El mismo procedimiento para elaborar el compuesto **1217 {ut4 descrito en la sección 2.25 se utilizó para preparar el compuesto 286** (17 mg, 30%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 760.3.

2.37 Síntesis del Compuesto **287 (1.8)**



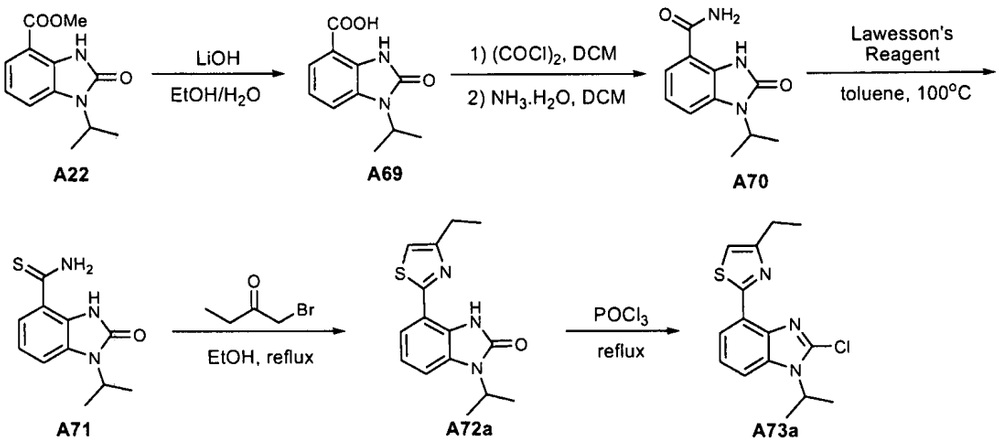
[0755] A una solución del compuesto **267** (40 mg, 0.053 mmol) en *t*-BuOH (2 mL) se le agregó DPPA (15.2 mg, 0.055 mmol) y Et_3N (22 mg, 0.210 mmol). La mezcla fue calentada a 100°C durante 4.5 hrs. Mediante LCMS se comprobó que la reacción había culminado. Una vez enfriada, la mezcla de la reacción fue diluida con acetato de etilo (100 mL), lavada con ácido cítrico acuoso (5%) y $NaHCO_3$ saturado acuoso, agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na2SO4 Sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada bajo vacío. El residuo fue purificado mediante prep-TLC para obtener el compuesto **A33** (11 mg, 23%) como sólido amarillo.

[0756] Se introduce en un matraz el compuesto **A33** (11 mg, 0.013 mmol) y una solución de HCl (gas) en Et_2O (3 mL). La mezcla de la reacción fue agitada durante 2 horas a temperatura ambiente. Mediante análisis TLC se comprobó que la reacción había culminado. El solvente fue removido bajo vacío para obtener el compuesto **A34** como sólido amarillo claro, que se utilizó directamente en el siguiente paso (10 mg, 99%).

[0757] A una solución del compuesto **A34** (15 mg, 0.0195 mmol) en THF anhidro (2 mL) se le agregó 1-isocianatobenzeno y Et_3N (3 mg, 0.0293 mmol). La mezcla de la reacción

fue calentada a reflujo durante 8 horas. La reacción fue supervisada con LCMS. Después que la reacción fue culminada, la mezcla fue concentrada *en vacío*. El residuo fue purificado mediante prep-HPLC para obtener el compuesto **287** (2.4 mg, 15%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 851.4.

2.38 Síntesis de los Compuestos **292** y **293**



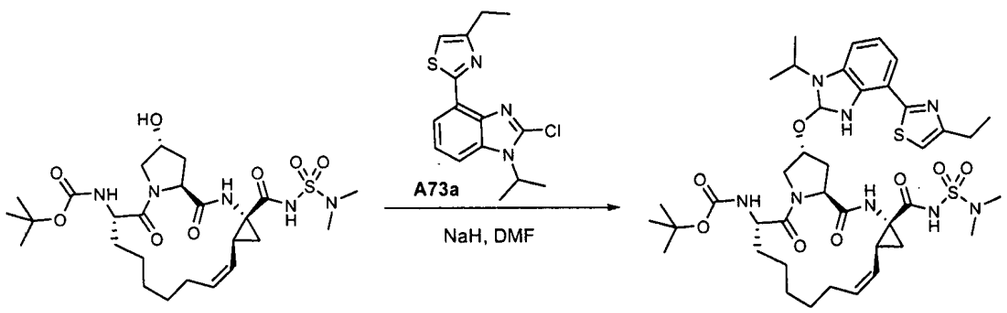
[0758] Preparación del compuesto **A73a**: El Compuesto **A22** (323 mg, 1.38 mmol) se disolvió en etanol (4 mL) y agua (2 mL), a la solución obtenida se agregó LiOH (165 mg, 6.9 mmol). La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 3 hrs. Después de culminar la reacción, el solvente fue removido bajo presión reducida, la capa acuosa fue acidifica a pH=4-5 con HCl (1 M) acuoso, extraído con EtOAc (40 mL × 3), las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato sódico Na2SO4 y concentradas *en vacío* para obtener el compuesto crudo **A69** (300 mg, 99%), que se utilizó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

[0759] A una solución del compuesto **A69** (200 mg, 0.91 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se le agregó cloruro de oxalil (127 mg, 1 mmol) y DMF (una pequeña gota) a 0°C. La mezcla fue agitada durante 40 min a r.t. Luego fue concentrada *en vacío*. El residuo fue disuelto en CH_2Cl_2 (5 mL), a la solución obtenida se agregó amonio (0.5 mL), y la mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Después de culminar la reacción, la mezcla fue filtrada y concentrada para obtener el compuesto **A70** como un sólido blanco (130 mg, 65%)..

[0760] Se introduce en un matraz el compuesto **A70** (300 mg, 1.36 mmol), reagente de lawesson (278 mg, 0.682 mmol) y tolueno (8 mL). La mezcla fue agitada a 100°C durante 3 hrs. La reacción fue supervisada con LCMS. Después de culminar la reacción, la mezcla fue concentrada en *vacío* y el residuo fue purificado con prep-TLC para obtener el compuesto **A71** (200 mg, 62%).

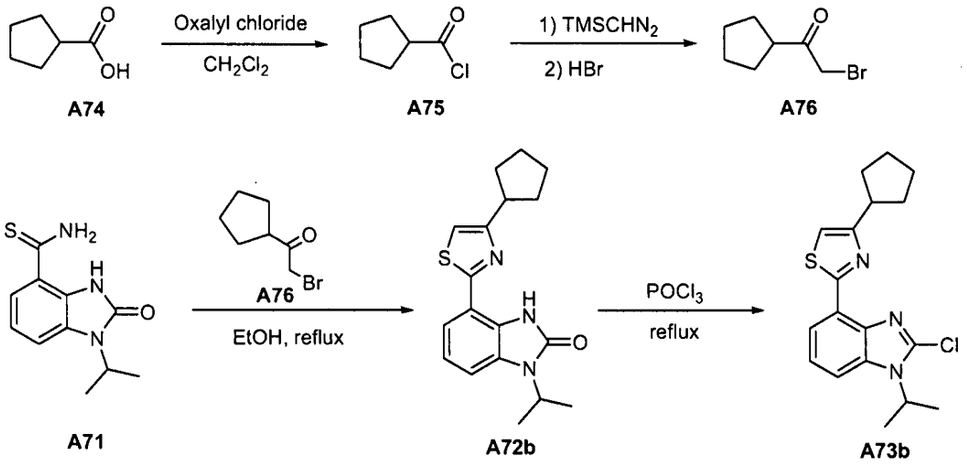
[0761] Se introduce en un matraz el compuesto **A71** (30 mg, 0.128 mmol), 1-bromobutano-2-uno (20 mg, 0.128 mmol) y etanol (2 mL). La mezcla de la reacción fue agitada a 100°C durante 1 h. La reacción fue supervisada con LCMS. Después de culminar la reacción, la mezcla fue concentrada *en vacío* y el residuo fue purificado con prep-TLC para obtener el producto**6** (21 mg, 57%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 9.90 (s, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.77 (d, *J*=28Hz, 1H), 2.86 (d, *J*=22Hz, 2H), 1.58-1.55 (m, 6H), 1.35 (d, *J*=15.2Hz, 6H).

[0762] Se introduce en un matraz el compuesto **A72** (21 mg, 0.07 mmol) y $POCl_3$ (1 mL). La mezcla fue agitada a 100°C durante 5 hrs. Después de enfriar hasta r.t., la mezcla fue vertida en agua helada, extraída con EtOAc (30 mL × 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado acuoso, secadas sobre Na2SO4 Sulfato de sodio anhidro, y concentradas en vacío para obtener el compuesto **A73a** (22 mg, 100%).



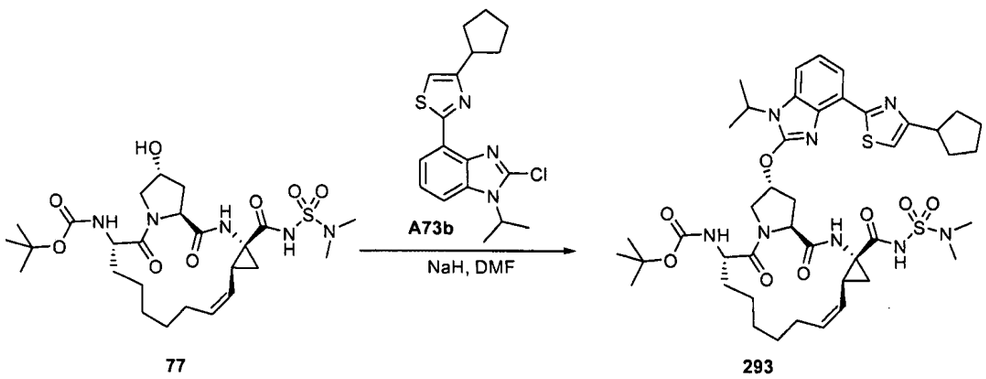
77 **292**

[0763] Preparación del compuesto **292**: A una solución del compuesto **77** (50 mg, 0.087 mmol) en DMF (1 mL) se le agregó NaH (60%, 25 mg, 0.632 mmol) a 0°C. La mezcla obtenida fue agitada a 0°C durante 1 h, luego se le agregó a la misma el compuesto **A73a** (29 mg, 0.097 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue supervisada con LCMS. Después de culminar la reacción, la mezcla fue enfriada con agua helada, acidificada a pH=5-6 con HCl (1 M) acuoso, extraída con EtOAc (30mL × 3), las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato sódico Na2SO4 y concentradas *en vacío*. El residuo fue purificado mediante prep-HPLC para obtener el compuesto **292** como sólido blanco (20 mg, 27%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 841.4.



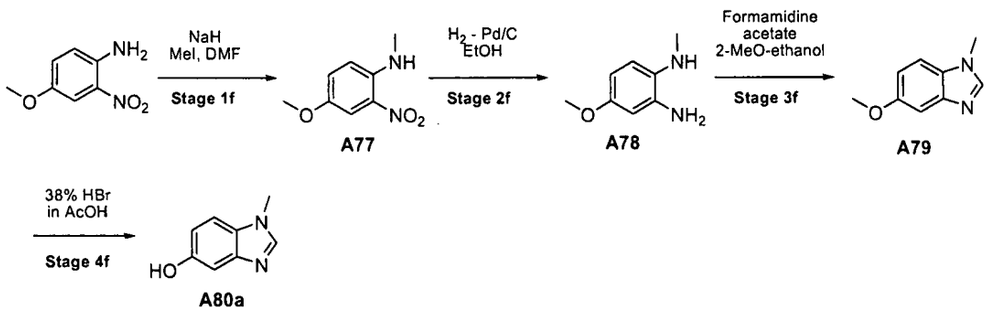
[0764] Preparación del compuesto **A73b**: A una solución del compuesto **A74** (2.5 g, 21.9 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL) se le agregó cloruro de oxalil (2.37 mL, 28 mmol) y una gota de DMF a0°C. La mezcla obtenida fue agitada durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego la mezcla fue concentrada *en vacío* y el residuo fue disuelto en THF anhidro (20 mL) para obtener el compuesto **A75**. A la solución se le agregó $TMSCHN_2$ (2.0 M en THF, 52 mL, 105 mmol) en gotas. Después de culminar la adición, la mezcla fue agitada a 0°C durante 1h. Después, se agregó una solución de HBr/AcOH (6.1 mL). Agitación continuó durante 30 min a0°C{ut2 y luego 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla fue vertida en agua y extraída con EtOAc (100 mL × 3), las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato sódico Na2SO4 y concentradas *en vacío* para obtener **A76** (4 g, 95%) crudo, que se utilizó en el paso siguiente directamente sin purificación adicional.

[0765] El Compuesto **A72b** (150 mg, 61%, MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 327.9) y **A73b** (150 mg, 95%, MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 345.8) se prepararon siguiendo el mismo procedimiento para elaborar los compuestos **A72a** y **A73a**, utilizando el compuesto **A76**.



[0766] El Compuesto **293** se preparó siguiendo el mismo procedimiento para elaborar el compuesto **292**, utilizando el compuesto **A73b** en vez del compuesto **A73a**. Se obtuvo 66 mg, 21%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 881.3.

2.39 Síntesis de los Compuestos **294-299**



[0767] Preparación de los precursores: 4-Metoxi-2-nitro-anilina (2.0 g, 11.9 mmol, 1.0 eq.) se disolvió en N,N-dimetilformamida (20 mL) y la solución se refrigeró sobre un baño de hielo. Hidruro de sodio (60% dispersión en aceite, 522 mg, 13.1 mmol, 1.1 eq.) se añadió en porciones a la solución fría. La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 10 minutos adicionales. Yoduro de metilo (1.11 mL, 17.8 mmol, 1.5 eq.) se agregó como una sola porción. La mezcla de la reacción fue agitada a 35°C durante 90 minutos. Una vez que culminó la reacción , la mezcla de la reacción se repartió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). La recolectó la fase orgánica y se aplicó una extracción adicional de la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua (2 x 50 mL) y salmuera (50 mL), secadas sobre sulfato sódico Na2SO4, filtradas y el solvente removido *en vacío* para obtener 2.16 g (producto de 99%) del compuesto **A77** como un sólido rojo que se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS: pureza de 93% (UV), t_R 1.84 min m/z $[M+H]^+$ 182.95 (MET/CR/1278).

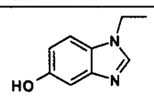
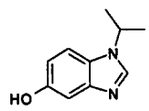
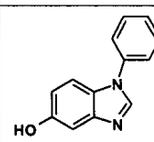
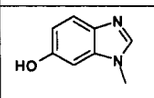
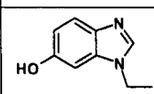
[0768] 2-Metilamino-5-metoxi-nitrobenzeno **A77** (2.16 g, 11.9 mmol, 1.0 eq.) se disolvió en una mezcla de etanol (47 mL) y tetrahidrofuran (9 mL). 10% Pd/C (50% húmedo, 432 mg, 10 peso%) se agregaron y la reacción fue enjuagada con nitrógeno en matraz 3 veces y luego colocada debajo de una atmósfera de gas durante 12 horas. La mezcla de la reacción fue filtrada en papel de microfibra de vidrio y el solvente removido *en vacío* para obtener 1.75 g (producto de 99%) del compuesto **A78** como un sólido rojo que se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) ppm 6.62 (d, *J*=8.39 Hz, 1 H) 6.35 - 6.42 (m, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 3.05 - 3.58 (m, 2 H) 2.83 (s, 3 H) 1.27 (s, 1 H). LC-MS: pureza de 99% (UV), t_R 0.49 min m/z $[M+H]^+$ 153.00 (MET/CR/1278).

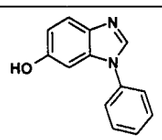
[0769] 2-Metilamino-5-metoxi-anilina **A78** (1.75 g, 11.8 mmol, 1.0 eq.) y acetato de formamidina (2.47 g, 23.6 mmol, 2.0 eq.) se disolvieron en 2-metoxi-etanol (30 ml) y la mezcla

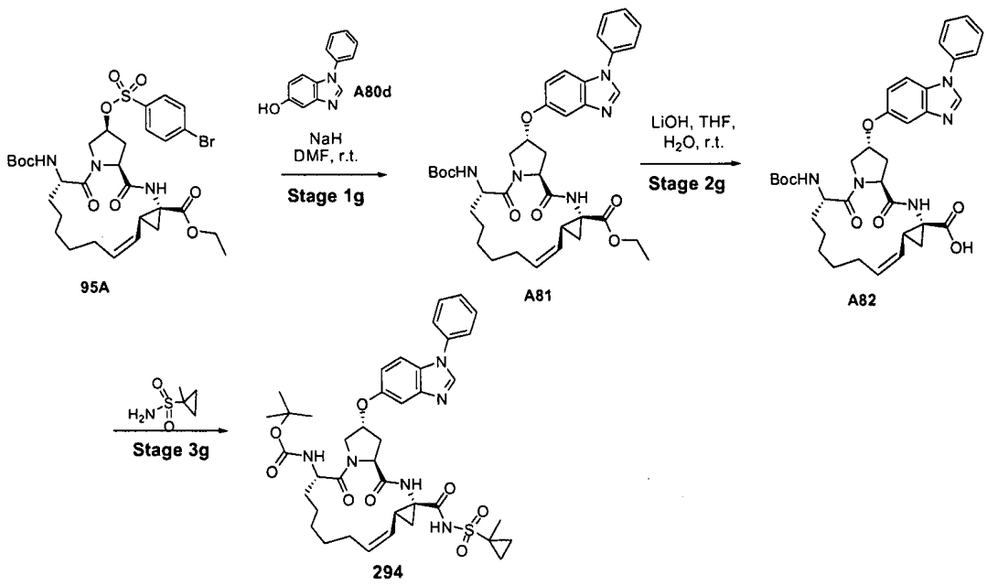
de la reacción calentada bajo reflujo durante 15 horas. El solvente fue removido *en vacío* y el residuo dividido en porciones entre diclorometano (20 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica fue recolectada y se aplicó una extracción adicional a la fase acuosa con diclorometano (3 x 20 mL). Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato sódico Na2SO4, filtradas y el solvente removido *en vacío* para obtener 2.2 g (99% de producto con corrección de solvente) del compuesto **A79** como un sólido marrón que contenía 15% peso en peso de metoxi etanol. ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) ppm 7.80 - 8.02 (m, 1 H) 7.22 - 7.34 (m, 2 H) 6.99 (dd, *J*=8.83, 2.28 Hz, 1 H) 3.86 - 3.92 (m, 3 H) 3.84 (s, 3 H). LC-MS: pureza de 100% (UV), t_R 0.82 min m/z $[M+H]^+$ 162.95 (MET/CR/1278).

[0770] 1-Metil-5-metoxi-bencimidazol ut3}A79 (1.0 g, 6.17 mmol, 1.0 eq.) se disolvió en 38% HBr en ácido acético (60 mL) y la solución fue calentada bajo reflujo durante 48 horas. El solvente fue removido *en vacío* y el residuo purificado mediante cromatografía en columna Flash (gradiente de diclorometano / metanol) para obtener 146 mg (producto de 16%) del compuesto **A80a** 1-metil-5-hidroxi-bencimidazol) como un sólido rojo. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 7.94 (s, 1 H) 7.30 (d, *J*=8.70 Hz, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 6.83 (d, *J*=8.70 Hz, 1 H) 3.80 (s, 3 H).

Tabla 8. Compuestos **A80b-A80g** preparados utilizando el método de la sección 2.38

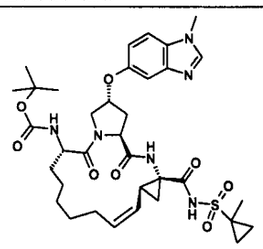
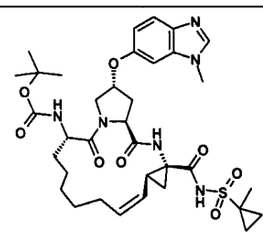
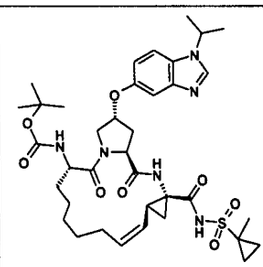
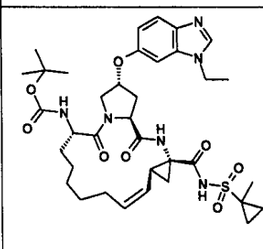
Compuesto	Estructura	Producto
A80b		68 mg (8%) como un sólido rojo. ^{1}H NMR (250 MHz, MeOD) ppm 8.12 (s, 1 H) 7.36 (d, *J*=8.68 Hz, 1 H) 7.05 (d, *J*=1.98 Hz, 1 H) 6.87 (dd, 1 H) 4.24 (q, *J*=7.26 Hz, 2 H) 1.47 (t, *J*=7.31 Hz, 3 H)
A80c		332 mg (35%) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 8.13 (s, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.03 (d, *J*=2.29 Hz, 1 H) 6.80 - 6.88 (m, 1 H) 4.69 (spt, *J*=6.74 Hz, 1 H) 1.60 (d, 6 H)
A80d		350 mg (36%) como un sólido rojo. ^{1}H NMR (250 MHz, MeOD) ppm 8.31 (s, 1 H) 7.59 - 7.64 (m, 4 H) 7.50 (dd, *J*=9.06, 4.95 Hz, 1 H) 7.42 (d, *J*=8.83 Hz, 1 H) 7.12 (d, *J*=2.28 Hz, 1 H) 6.90 (dd, *J*=8.76, 2.36 Hz, 1 H). LC-MS: pureza de 100% (UV), t_R 1.25 min m/z $[M+H]^+$ 210.90 (MET/CR/1278).
A80e		330 mg (50%) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 7.92 (s, 1 H) 7.44 (d, *J*=8.70 Hz, 1 H) 6.85 (d, *J*=2.29 Hz, 1 H) 6.79 (dd, *J*=8.70, 2.29 Hz, 1 H) 3.78 (s, 3 H)
A80f		760 mg (82%) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 7.99 (s, 1 H) 7.45 (d, *J*=8.70 Hz, 1 H) 6.88 (d, *J*=2.29 Hz, 1 H) 6.79 (dd, *J*=8.70, 2.29 Hz, 1 H) 4.63 (s, 0 H) 4.22 (q, *J*=7.32 Hz, 2 H) 1.48 (t, *J*=7.32 Hz, 3 H). LC-MS: pureza de 100% (ELS), t_R

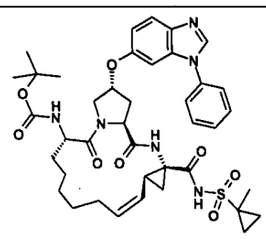
Compuesto	Estructura	Producto
		0.52 min m/z $[M+H]^+$ 162.95 (MET/CR/1278)
A80g		135 mg (48%) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) ppm 8.20 (br. s., 1 H) 7.70 (d, *J*=8.70 Hz, 1 H) 7.55 - 7.61 (m, 2 H) 7.48 - 7.52 (m, 3 H) 7.03 (br. s., 1 H) 6.97 (d, *J*=7.32 Hz, 1 H). LC-MS: pureza de 99% (ELS), t_R 1.11 min m/z $[M+H]^+$ 210.95 (MET/CR/1278).



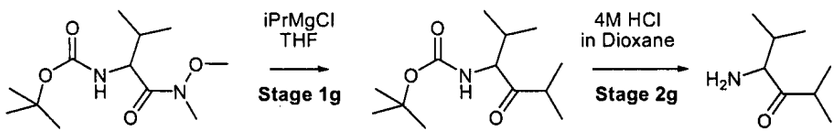
[0771] Preparación de los compuestos **294-299**: El Compuesto **294** fue preparado con el mismo método descrito en la sección 7.2 siguiente, con el precursor del compuesto **A80d**. Produjo 51 mg (14%) del compuesto **294** como un sólido cristalino después de cromatografía en columna flash. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) ppm 9.89 - 10.45 (m, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 7.58 - 7.66 (m, 2 H) 7.49 - 7.57 (m, 3 H) 7.40 - 7.48 (m, 2 H) 7.29 (s, 1 H) 7.01 (d, J=8.70 Hz, 1 H) 5.68 - 5.78 (m, 1 H) 5.34 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 5.18 (br. s., 1 H) 5.02 (t, J=9.61 Hz, 1 H) 4.64 (t, J=7.93 Hz, 1 H) 4.25 - 4.45 (m, 2 H) 3.92 - 4.01 (m, 1 H) 2.57 (br. s., 2 H) 2.28 (q, J=8.65 Hz, 1 H) 1.58 - 2.00 (m, 5 H) 1.50 - 1.54 (m, 1 H) 1.49 (s, 3 H) 1.38 - 1.46 (m, 2 H) 1.36 (s, 9 H) 1.28 - 1.33 (m, 2 H) 1.19 - 1.27 (m, 4 H) 0.79 - 0.86 (m, 2 H). LC-MS: pureza de 100% (UV), t_R 4.51 min m/z $[M+H]^+$ 775.30 (MET/CR/1416). Los compuestos **295-299** fueron preparados utilizando el mismo método, utilizando los precursores de los compuestos **A80a, A80e, A80c, A70f** y **A80g**, respectivamente.

Tabla 9. Compuestos 296-299

Compuesto	Estructura	Producto
295		17 mg (15%) como un sólido blanco después de HPLC preparativo. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) ppm 10.28 (br. s., 1 H) 8.30 (d, J=0.76 Hz, 1 H) 7.28 - 7.44 (m, 3 H) 7.00 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 5.71 (q, 1 H) 5.25 (d, J=7.93 Hz, 1 H) 5.14 (br. s., 1 H) 5.02 (t, J=9.61 Hz, 1 H) 4.62 (t, J=7.48 Hz, 1 H) 4.33 - 4.42 (m, 1 H) 4.27 (d, J=10.83 Hz, 1 H) 3.95 - 4.02 (m, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 2.44 - 2.60 (m, 3 H) 2.30 (q, J=8.90 Hz, 1 H) 1.88 - 1.96 (m, 2 H) 1.74 - 1.85 (m, 2 H) 1.60 - 1.68 (m, 1 H) 1.50 - 1.57 (m, 2 H) 1.49 (s, 3 H) 1.39 - 1.47 (m, 3 H) 1.38 (s, 9 H) 1.33 - 1.36 (m, 1 H) 1.25 - 1.33 (m, 2 H) 0.77 - 0.87 (m, 2 H). LC-MS: pureza de 100% (UV), t_R 3.71 min m/z $[M+H]^+$ 713.30 (MET/CR/1416).
296		30.1 mg (31%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) ppm 7.84 (br. s., 1 H) 7.61 - 7.73 (m, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 6.78 - 6.93 (m, 2 H) 5.71 (q, J=9.05 Hz, 1 H) 5.30 (d, J=7.93 Hz, 1 H) 5.11 (br. s., 1 H) 4.99 (t, J=9.61 Hz, 1 H) 4.57 - 4.73 (m, 2 H) 4.41 (t, J=8.70 Hz, 1 H) 4.31 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 3.93 (dd, J=10.99, 3.66 Hz, 1 H) 3.77 - 3.86 (m, 3 H) 2.41 - 2.60 (m, 3 H) 2.32 (q, J=8.85 Hz, 1 H) 1.70 - 1.99 (m, 4 H) 1.55 - 1.67 (m, 1 H) 1.49 (s, 3 H) 1.38 (s, 9 H) 1.17 - 1.54 (m, 8 H) 0.79 - 0.86 (m, 2 H). LC-MS: pureza de 96% (UV), t_R 3.71 min m/z $[M+H]^+$ 713.30 (MET/CR/1416).
297		12.0 mg (20%) como un sólido amarillento después de cromatografía en columna flash. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) ppm 10.22 (br. s., 1 H) 8.58 (br. s., 1 H) 7.29 - 7.56 (m, 3 H) 7.02 (d, 1 H) 5.71 (q, 1 H) 5.21 - 5.28 (m, 1 H) 5.18 (br. s., 1 H) 5.03 (t, J=9.77 Hz, 1 H) 4.68 - 4.78 (m, 1 H) 4.60 - 4.67 (m, 1 H) 4.33 - 4.39 (m, 1 H) 4.28 (d, J=10.99 Hz, 1 H) 4.03 (d, J=11.14 Hz, 1 H) 2.51 - 2.61 (m, 3 H) 2.25 - 2.34 (m, 3 H) 2.12 - 2.19 (m, 2 H) 1.88 - 1.96 (m, 2 H) 1.73 - 1.77 (m, 1 H) 1.69 (d, J=5.34 Hz, 6 H) 1.46 - 1.53 (m, 1 H) 1.49 (s, 3 H) 1.39 - 1.44 (m, 2 H) 1.27 - 1.41 (m, 9 H) 1.23 - 1.29 (m, 3 H) 0.78 - 0.87 (m, 2 H). LC-MS: pureza de 94% (UV), t_R 3.83 min m/z $[M+H]^+$ 741.75 (MET/CR/1416).
298		66 mg (47%) como un sólido blanco después de cromatografía en columna flash. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) ppm 9.82 - 10.69 (m, 1 H) 8.53 (br. s., 1 H) 7.89 (s, 1 H) 7.61 - 7.75 (m, 2 H) 6.71 - 6.95 (m, 2 H) 5.63 - 5.77 (m, 1 H) 5.35 (d, J=8.39 Hz, 1 H) 5.05 - 5.23 (m, 1 H) 4.99 (t, J=9.54 Hz, 1 H) 4.63 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 4.42 (t, J=7.78 Hz, 1 H) 4.31 (d, J=11.14 Hz, 1 H) 4.20 (q, J=6.87 Hz, 2 H) 3.87 - 4.07 (m, 1 H) 2.43 - 2.60 (m, 3 H) 2.27 - 2.40 (m, 1 H) 1.84 - 1.98 (m, 2 H) 1.70 - 1.86 (m, 2 H) 1.57 - 1.66 (m, 1 H) 1.53 (t, J=7.25 Hz, 3 H) 1.48 (s, 3 H)

Compuesto	Estructura	Producto
		1.46 - 1.51 (m, 2 H) 1.40 - 1.45 (m, 2 H) 1.34 - 1.40 (m, 1 H) 1.37 (s, 9 H) 1.24 - 1.34 (m, 2 H) 0.76 - 0.88 (m, 2 H). LC-MS: pureza de 99% (UV), t_R 3.78 min m/z $[M+H]^+$ 727.75 (MET/CR/1416)
299		51 mg (50%) como un sólido cristalino después de cromatografía en columna flash. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) ppm 10.12 (br. s., 1 H) 8.10 (br. s., 1 H) 7.78 (d, J=8.70 Hz, 1 H) 7.59 - 7.65 (m, 2 H) 7.52 (d, J=7.78 Hz, 3 H) 6.96 - 7.05 (m, 2 H) 6.93 (d, J=8.70 Hz, 1 H) 5.71 (q, 1 H) 5.21 (d, J=8.39 Hz, 1 H) 5.06 - 5.16 (m, 1 H) 4.99 (t, J=9.54 Hz, 1 H) 4.54 - 4.66 (m, 1 H) 4.31 - 4.40 (m, 2 H) 3.90 (dd, J=11.14, 3.36 Hz, 1 H) 2.45 - 2.58 (m, 3 H) 2.31 (q, J=8.49 Hz, 1 H) 1.85 - 1.95 (m, 3 H) 1.64 - 1.85 (m, 1 H) 1.59 (t, J=11.67 Hz, 2 H) 1.49 - 1.53 (m, 1 H) 1.48 (s, 3 H) 1.37 - 1.45 (m, 3 H) 1.34 (s, 9 H) 1.25 - 1.31 (m, 3 H) 0.82 (br. s., 2 H). LC-MS: pureza de 100% (UV), t_R 4.53 min m/z $[M+H]^+$ 775.30 (MET/CR/1416)

..Síntesis de los Compuestos **1201-1207**

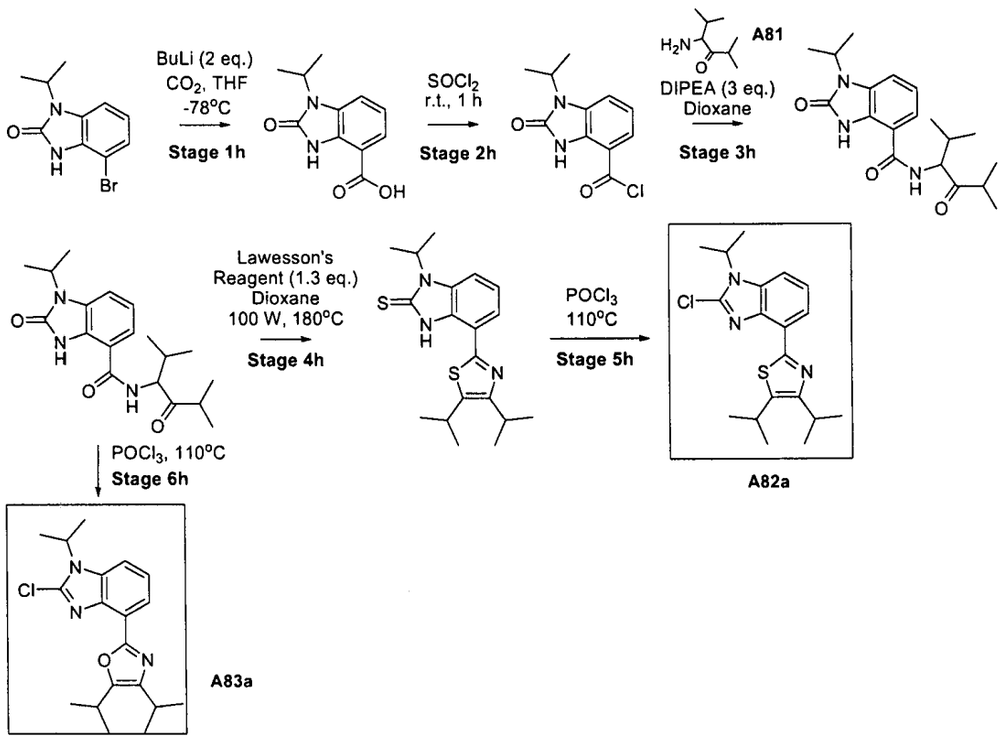


A81

[0772] Preparación de precursores: Cloruro de magnesio isopropílico (solución 2 M en éter dietílico y 24 mL, 49.9 mmol, 5.0 eq.) se agregó en forma de gotas a la solución agitada de N-(*tert*-butoxicarboni)-L-valina N'-metoxi-N'-metilamida (2.6 g, 9.9 mmol, 1.0 eq.) en THF seco (15 mL) a 0°C. La mezcla fue agitada durante 2 horas a temperatura ambiente y luego cuidadosamente enfriada con 1 M ácido hidrocloruro (3 me) a 0°C y extraído con éter dietílico (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos fueron combinados y lavados con salmuera (100 mL), secados sobre Na2SO4 sulfato de magnesio, filtrados y el solvente removido *en vacío*.. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna flash (acetato de etilo: gradiente de heptanos) para obtener 1.5 ge (producto de 62%) de *tert*-Butilo [(*3S*)-2,5-dimetil-4-oxohexano-3-yl]carbamato como un aceite transparente. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) ppm 5.14 (d, *J*=8.39 Hz, 1 H) 4.43 (dd, *J*=9.00, 4.27 Hz, 1 H) 2.81 (spt, *J*=6.87 Hz, 1 H) 2.09 - 2.22 (m, 1 H) 1.44 (s, 9 H) 1.14 (d, *J*=7.02 Hz, 3 H) 1.09 (d, *J*=6.56 Hz, 3 H) 1.01 (d, *J*=6.71 Hz, 3 H) 0.78 (d, *J*=6.87 Hz, 3 H). LC-MS: pureza de 64% (UV), t_R 2.15 min m/z $[M+Na]^+$ 266.053 (MET/CR/1278).

[0773] *tert*-Butilo [(*3S*)-2,5-dimetil-4-oxohexano-3-il] carbamato (1,0 g, 4,1 mmol, 1.0 eq.) se disolvió en HCl 4 M en dioxano (5 mL) y la solución resultante se calentó a 40 °C por 1 hora. El solvente se eliminó *in vacuo* y el residuo sal de clorhidrato (*S*)-4-amino-2,5-dimetil-hexano-3-ona **A81** (sólido blanquecino) se utilizó directamente en el paso siguiente sin purificación. LC-MS: pureza 100% TIC (sin respuesta UV o ELS), t_R 0,57 min m/z $[M+H]^+$ 143.95 (MET/CR/1278).

[0774] preparación de bloques de construcción de 2-Cloro-benzimidazol:



[0775] Etapa 1h: Una solución amarilla de 4-bromo-1-isopropil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (2,0 g, 7,8 mmol, 1,0 eq., ver sección 2.20 para la preparación) en tetrahidrofurano anhidro (10 mL) se añadió gota a gota a una solución en agitación de *n*-butilo de litio (2,5 M en hexanos, 7,8 mL, 2,5 eq.) en tetrahidrofurano anhidro (10 mL) bajo nitrógeno a -78 °C. La solución resultante marrón naranja se calentó lentamente a 0 °C por 20 minutos y se burbujeó gas dióxido de carbono anhidro a través de la solución por 30 minutos. La solución resultante amarilla brillante se detuvo luego con una solución saturada de cloruro de amonio (40 mL). La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2 × 40 mL), acidificada a pH 2-3 con ácido clorhídrico 1M y se extrajo con acetato de etilo (3 × 60 mL). Los extractos orgánicos combinados, se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se eliminó *in vacuo* para dar 983 mg (57% de rendimiento) de ácido 1-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-4-carboxílico como un sólido blanquecino que se utilizó en el paso siguiente sin

purificación adicional. RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 10.15 ppm (br. s., 1 H) 7.79 (dd, J=7,99, 0.84 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=7,92 Hz, 1 H) 7.09 - 7.22 (m, 1 H) 4.76 (d, J=7,01 Hz, 1 H) 1.58 (d, J=7,01 Hz, 6 H). LC-MS: 94% de pureza (UV), t_R 1,51 min m/z $[M+H]^+$ 220.95 (MET/CR/1278).

[0776] Etapa 2-3h: ácido1-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-4-carboxílico (575 mg, 2.61 mmol, 1 eq.) se disolvió en cloruro de tionilo (6 mL) bajo nitrógeno y la solución se agitó por 1 hora a temperatura ambiente y el solvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se disolvió en dioxano seco (5 mL) y se añadió gota a gota diisopropiletilamina (1,36 mL, 7,83 mmol, 3 eq.). Se añadió en porciones sal de clorhidrato (*S*)-4-amino-2,5-dimetil-hexano-3-ona (738 mg, 4,10 mmol 1,5 eq.) como una suspensión en dioxano (10 mL) y se continuó agitando a temperatura ambiente por otras 4 horas. La solución se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se removió *in vacuo* para dar 900 mg (99% de rendimiento) de ácido 1-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-4-carboxílico-((*S*)-1-isopropil-3-metil-2-oxo-butil)-amida como un aceite liviano que se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 ppm (br. s., 1 H) 7.26 - 7.30 (m, 1 H) 7.24 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H) 7.09 (t, *J*=7,93 Hz, 1 H) 6.91 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H) 5.03 (dd, *J*=8,62, 4.20 Hz, 1 H) 4.74 (spt, *J*=7,04 Hz, 1 H) 2.89 (spt, *J*=6,84 Hz, 1 H) 2.24 - 2.36 (m, 1 H) 1.54 (d, *J*=6,87 Hz, 6 H) 1.18 (d, *J*=7,02 Hz, 3 H) 1.14 (d, *J*=6,71 Hz, 3 H) 1.07 (d, *J*=6,71 Hz, 3 H) 0.87 (d, *J*=6,87 Hz, 3 H). LC-MS: 95% de pureza (UV), t_R 2,00 min m/z $[M+H]^+$ 346.55 (MET/CR/1278).

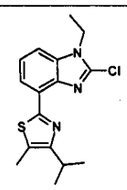
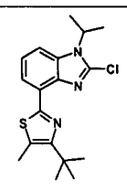
[0777] Etapa 4h: ácido 1-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-4-carboxílico-((*S*)-1-isopropil-3-metil-2-oxo-butil)-amida (651 mg, 1.88 mmol, 1.0 eq.), reactivo de Lawesson (994 mg, 2,45 mmol, 1,3 eq.) y dioxano seco (7 mL) se alimentaron a un tubo de microondas. La mezcla de reacción se irradió entonces en un aparato de microondas de enfoque (100W, 180 °C) por 30 minutos. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna (gradiente de acetato de etilo: heptanos) para dar 449 mg (66 % de rendimiento) de 4-(4,5-diisopropil-tiazol-2-il)-1-isopropil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-tiona como un sólido amarillo claro. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11.22 ppm (br. s., 1 H) 7.46 (d, *J*=7,78 Hz, 1 H) 7.37 (d, *J*=8,09 Hz, 1 H) 7.18 (t, *J*=7,93 Hz, 1 H) 5.57 - 5.72 (m, 1 H) 3.33 (spt, *J*=6,76 Hz, 1 H) 3.16 (spt, *J*=6,97 Hz, 1 H) 1.61 (d, *J*=7,02 Hz, 6 H) 1.38 (d, *J*=6,87 Hz, 6 H) 1.35 (d, *J*=6,87 Hz, 6 H). LC-MS: 92% de pureza (UV), t_R 2,51 min m/z $[M+H]^+$ 360.45 (MET/CR/1278).

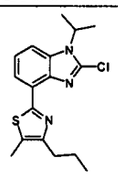
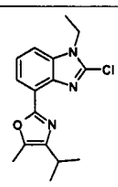
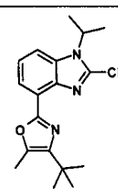
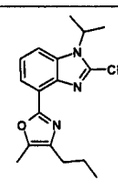
[0778] Etapa 5h: 4-(4,5-diisopropil-tiazol-2-il)-1-isopropil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-tiona (449 mg, 1.25 mmol, 1.0 eq.) se disolvió en oxicloruro de fósforo (5 mL)

y la mezcla de reacción se calentó a 110°C por 18 horas. El solvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se dividió entre el agua (5 mL) y acetato de etilo (5 mL). La mezcla se neutralizó con hidrogenocarbonato de sodio saturado (pH = 7) y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (3 x 10 mL). Los niveles orgánicos combinados se lavaron con agua (25 mL) y salmuera (25 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se eliminó *in vacuo* para dar 350 mg (99% de rendimiento) de 1-isopropil-2-cloro-4-(4,5-diisopropil-tiazol-2-il)-benzoimidazol **A82a** como un sólido amarillo que se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.25 (br. s., 1 H) 7.49 (d, *J*=8.09 Hz, 1 H) 7.33 (t, *J*=7.93 Hz, 1 H) 4.96 (spt, *J*=6.97 Hz, 1 H) 3.34 (spt, *J*=6.76 Hz, 1 H) 3.09 - 3.24 (m, 1 H) 1.68 (d, *J*=7.02 Hz, 6 H) 1.31 - 1.42 (m, 12 H). LC-MS: 96% de pureza (UV), t_R 2.45 min m/z $[M+H]^+$ 363.00 (MET/CR/1278).

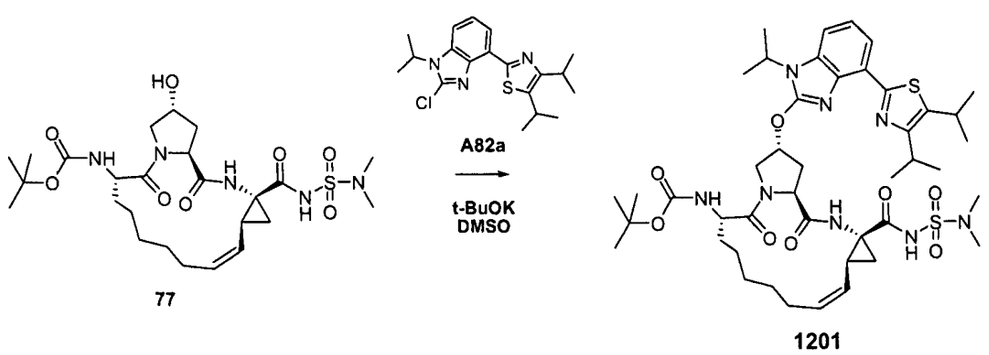
[0779] Etapa 6h: Se disolvió ácido 1-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-4-carboxílico-((*S*)-1-isopropil-3-metil-2-oxo-butil)-amida (308 mg, 0.88 mmol, 1.0 eq.) en oxicloruro de fósforo (3 mL) y la solución se calentó a 110 °C bajo nitrógeno por 3 horas. La solución marrón resultante se enfrió a temperature ambiente y el solvente se eliminó *in vacuo*. El aceite marrón se disolvió en diclorometano (3 mL) y se añadió agua destilada (3 mL). El pH de la capa acuosa se ajustó a pH 7-8 utilizando bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se eliminó *in vacuo* para dar 298 mg (98% de rendimiento) de 1-isopropil-2-cloro-4-(4,5-Diisopropil-oxazol-2-il)-benzoimidazol **A83a** como un aceite marrón en paso siguiente sin purificación adicional. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 ppm (d, *J*=7,63 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H) 7.30 (t, *J*=7,93 Hz, 1 H) 4.90 - 4.98 (m, 1 H) 3.13 - 3.21 (m, 1 H) 2.96 - 3.07 (m, 1 H) 1.65 (d, *J*=7,02 Hz, 5 H) 1.35 (d, *J*=7,02 Hz, 6 H) 1.32 (d, *J*=7,02 Hz, 6 H). LC-MS: 98% de pureza (UV), t_R 2,57 min m/z $[M+H]^+$ 346.40, 348.05 (MET/CR/1278).

Tabla 10. Compuestos precursores **A82b-A82d** y **A83b-A83d**.

Compuesto	Estructura	Rendimiento
A82b		32 mg (99%) como un sólido marrón después del tratamiento. RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 ppm (d, *J*=7,61 Hz, 1 H) 7.74 (d, *J*=8,07 Hz, 1 H) 7.61 (t, *J*=7,92 Hz, 1 H) 4.42 (q, *J*=7,26 Hz, 2 H) 3.44 (spt, *J*=7,03 Hz, 1 H) 2.60 (s, 3 H) 1.41 - 1.59 (m, 9 H). LC-MS: 79% de pureza (UV), t_R 2,25 min m/z $[M+H]^+$ 320.00 (MET/CR/1278).
A82c		160 mg (96%) como un sólido beige después del tratamiento. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 ppm (d, *J*=7,78 Hz, 1 H) 7.47 (d, *J*=8,09 Hz, 1 H) 7.32 (t, *J*=7,93 Hz, 1 H) 4.94 (spt, *J*=6,99 Hz, 1 H) 2.60 (s, 3 H) 1.67 (d, *J*=7,02 Hz, 6 H) 1.49 (s, 9 H). LC-MS: 80% de pureza (UV), t_R 2,87 min m/z $[M+H]^+$ 348.40 (MET/CR/1278).

Compuesto	Estructura	Rendimiento
A82d		163 mg (85%) como un sólido marrón después del tratamiento. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 ppm (d, *J*=7,78 Hz, 1 H) 7.47 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H) 7.30 (t, *J*=8,01 Hz, 1 H) 4.92 (spt, *J*=6,99 Hz, 1 H) 2.73 (t, *J*=7,55 Hz, 2 H) 2.43 (s, 3 H) 1.77 (sxt, *J*=7,45 Hz, 2 H) 1.64 (d, *J*=7,17 Hz, 6 H) 0.97 (t, *J*=7,40 Hz, 3 H). LC-MS: 88% de pureza (UV), t_R 2,22 min m/z $[M+H]^+$ 334.40 (MET/CR/1278).
A83b		40 mg (100%) como un sólido beige después del tratamiento. RMN ^{1}H (250 MHz, MeOD) δ 7,35 ppm (d, *J*=7,61 Hz, 1 H) 7,25 (d, *J*=8.07 Hz, 1 H) 6.86 (t, *J*=7,77 Hz, 1 H) 3.69 (q, *J*=6,85 Hz, 2 H) 2.40 - 2.47 (m, 1 H) 1.74 (s, 3 H) 0.64 (t, *J*=7,01 Hz, 3 H) 0.56 (d, *J*=7,01 Hz, 6 H). LC-MS: 93% de pureza (UV), t_R 2,19 min m/z $[M+H]^+$ 304.05 (MET/CR/1278).
A83c		102 mg (100%) como un sólido beige después del tratamiento. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 ppm (br. s., 1 H) 7.58 (d, *J*=8,09 Hz, 1 H) 7.35 (t, *J*=8,01 Hz, 1 H) 4.96 (spt, *J*=7,02 Hz, 1 H) 2.58 (s, 3 H) 1.67 (d, *J*=7,02 Hz, 6 H) 1.43 (s, 9 H). LC-MS: 95% de pureza (UV), t_R 2,46 min m/z $[M+H]^+$ 332.45 (MET/CR/1278).
A83d		103 mg (100%) como un sólido beige después del tratamiento. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 ppm (br. s., 1 H) 7.62 (d, *J*=8,09 Hz, 1 H) 7.38 (t, *J*=7,93 Hz, 1 H) 4.98 (spt, *J*=6,99 Hz, 1 H) 2.60 (t, *J*=7,17 Hz, 2 H) 2.46 (s, 3 H) 1.77 (sxt, *J*=7,42 Hz, 2 H) 1.69 (d, *J*=7,02 Hz, 6 H) 0.98 (t, *J*=7,40 Hz, 3 H). LC-MS: 100% de pureza (UV), t_R 2,26 min m/z $[M+H]^+$ 318.10 (MET/CR/1278).

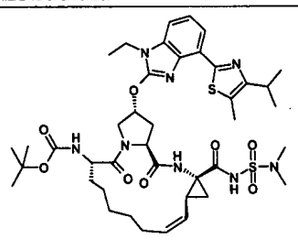
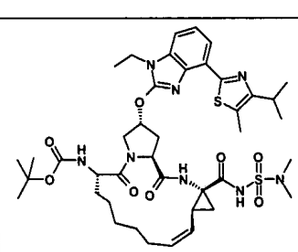
[0780] Preparación de compuestos **1201-1217**:

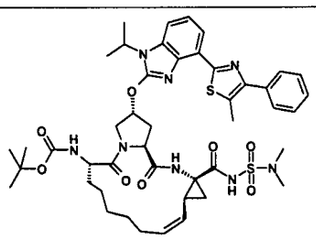
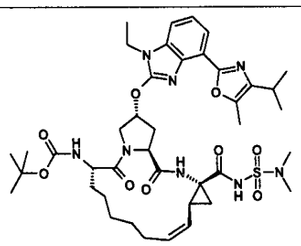
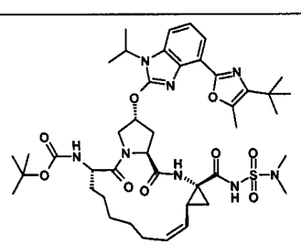


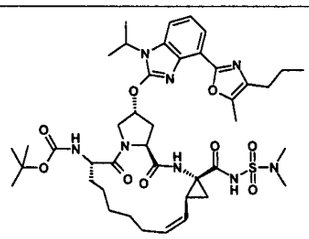
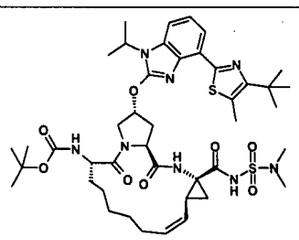
Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (5 × 4 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC preparativo para dar 28 mg (21% de rendimiento) del compuesto 1201 como un sólido de color blanquecino.

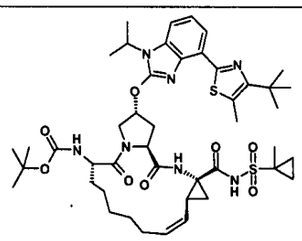
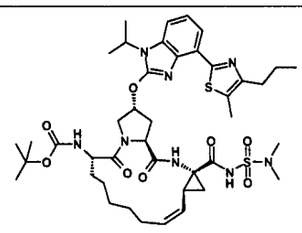
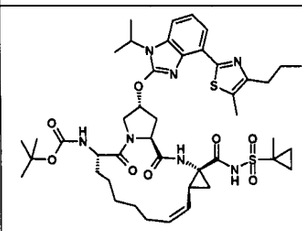
[0781] El macrociclo de hidroxiprolina **77** (92 mg, 0,161 mmol, 1,1 eq.), 1-isopropil-2-cloro-4-(4,5-diisopropil-tiazol-2-il)-benzimidazol **A82a** (53 mg, 0.146 mmol, 1.0 eq.) y el and anhydrous dimetilsulfóxido anhidro (1 mL) se alimentaron a un recipiente de 7 mL. Se añadió en una porción única *tert*-butóxido de potasio (66 mg, 0,585 mg, 4,0 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (4 mL) y se extrajo con acetato de etilo (5 × 4 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (5 × 4 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se purificó con el preparativo HPLC para dar 28 mg (21% de rendimiento) del compuesto **1201** como un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,67 – 10,31 ppm (m, 1 H) 7.88 - 8.40 (m, 1 H) 7.12 - 7.27 (m, 1 H) 6.53 - 6.89 (m, 1 H) 6.01 (br. s., 1 H) 5.76 (q, J=8,95 Hz, 1 H) 4.95 - 5.10 (m, 2 H) 4.51 - 4.82 (m, 3 H) 4.25 - 4.39 (m, 1 H) 3.98 - 4.15 (m, 1 H) 3.28 - 3.45 (m, 1 H) 3.08 - 3.29 (m, 1 H) 2.88 (s, 6 H) 2.81 - 2.87 (m, 1 H) 2.72 - 2.81 (m, 1 H) 2.49 - 2.66 (m, 1 H) 2.18 - 2.31 (m, 1 H) 1.84 - 2.09 (m, 3 H) 1.66 - 1.85 (m, 2 H) 1.58 - 1.67 (m, 2 H) 1.54 (d, J=6,87 Hz, 6 H) 1.43 - 1.52 (m, 4 H) 1.39 (d, J=6,56 Hz, 12 H) 1.36 (s, 9 H) 1.10 - 1.24 (m, 1 H). LC-MS: 97% de pureza (UV), t_R 5,03 min m/z $[M+H]^+$ 897.38 (MET/CR/1426).

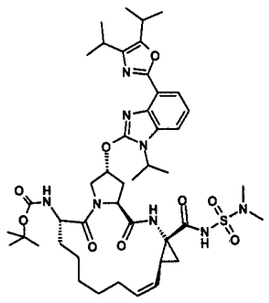
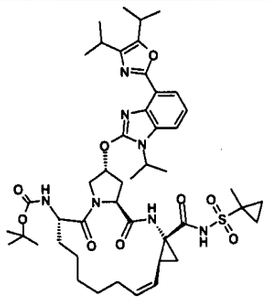
Tabla 11. Compuestos **1202-1217**.

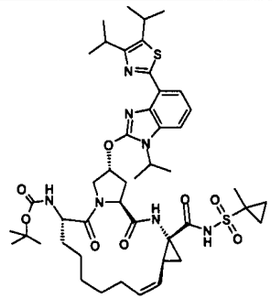
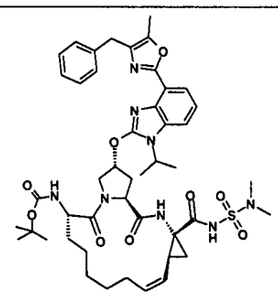
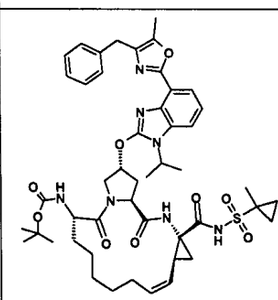
Compuesto	Estructura	Rendimiento
1202A		3.4 mg (5.1%) como un sólido blanco después del preparativo HPLC. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,01 ppm (br. s., 1 H) 8.14 (br. s., 1 H) 7.27 - 7.29 (m, 1 H) 7.20 - 7.25 (m, 1 H) 7.13 - 7.19 (m, 1 H) 6.69 (br. s., 1 H) 5.95 (br. s., 1 H) 5.71 - 5.81 (m, 1 H) 4.98 - 5.08 (m, 2 H) 4.61 (t, J=7,96 Hz, 1 H) 4.55 (d, J=12,14 Hz, 1 H) 4.24 - 4.34 (m, 1 H) 4.09 - 4.17 (m, 1 H) 3.97 - 4.08 (m, 2 H) 3.17 (br. s., 1 H) 2.89 (s, 6 H) 2.71 - 2.85 (m, 2 H) 2.53 - 2.64 (m, 1 H) 2.48 (s, 3 H) 2.18 - 2.27 (m, 1 H) 1.86 - 1.96 (m, 2 H) 1.75 - 1.85 (m, 2 H) 1.59 - 1.62 (m, 1 H) 1.47 (br. s., 5 H) 1.37 (d, J=3,78 Hz, 3 H) 1.36 (d, J=4,10 Hz, 6 H) 1.34 (br. s., 9 H). LC-MS: 100% de pureza (UV), t_R 5,79 min m/z $[M+H]^+$ 855.10 (MET/CR/1416).
1202B		26 mg (41%) como un sólido blanquecino después del preparativo HPLC. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,04 ppm (br. s., 1 H) 8.16 (br. s., 1 H) 7.27 (s, 3 H) 7.11 - 7.26 (m, 2 H) 6.72 (br. s., 1 H) 5.85 - 6.05 (m, 1 H) 5.68 - 5.82 (m, 1 H) 4.90 - 5.14 (m, 2 H) 4.43 - 4.72 (m, 2 H) 4.22 - 4.36 (m, 1 H) 4.09 - 4.18 (m, 1 H) 3.96 - 4.09

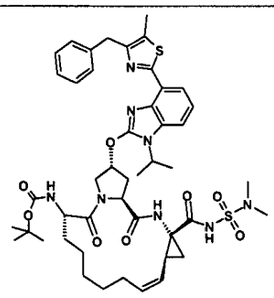
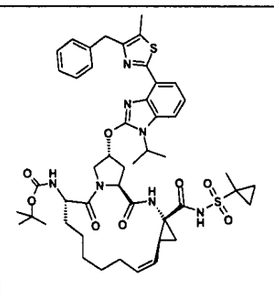
Compuesto	Estructura	Rendimiento
		(m, 2 H) 2.89 (s, 6 H) 2.71 - 2.85 (m, 2 H) 2.53 - 2.64 (m, 1 H) 2.50 (br. s., 3 H) 2.16 - 2.27 (m, 1 H) 1.71 - 1.98 (m, 4 H) 1.55 - 1.69 (m, 1 H) 1.35 - 1.54 (m, 11 H) 1.34 (s, 9 H) 1.14 - 1.32 (m, 3 H). LC-MS: 100% de pureza (UV), t_R 4,72 min m/z $[M+H]^+$ 855.39 (MET/CR/1426).
1203		4.5 mg (10%) como un sólido blanco después de la cromatografía de columna. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,89 ppm (br. s., 1 H) 7.21 (dd, J=8,62, 3.89 Hz, 1 H) 6.97 (dd, J=10,83, 9.00 Hz, 1 H) 6.74 (br. s., 1 H) 5.98 (br. s., 1 H) 5.70 - 5.80 (m, 1 H) 4.98 - 5.08 (m, 2 H) 4.45 - 4.62 (m, 3 H) 4.24 - 4.33 (m, 1 H) 3.98 (dd, J=11,67, 2,67 Hz, 1 H) 2.94 - 3.03 (m, 1 H) 2.87 (s, 6 H) 2.73 - 2.83 (m, 1 H) 2.64 - 2.73 (m, 1 H) 2.51 - 2.63 (m, 1 H) 2.41 (s, 3 H) 2.24 (q, J=7,99 Hz, 1 H) 1.83 - 1.95 (m, 2 H) 1.73 - 1.83 (m, 1 H) 1.56 - 1.63 (m, 2 H) 1.50 (d, J=6,87 Hz, 6 H) 1.43 - 1.50 (m, 2 H) 1.36 (s, 9 H) 1.34 (dd, J=7,02, 1,53 Hz, 6 H) 1.19 - 1.31 (m, 4 H). LC-MS: 100% de pureza (UV), t_R 5,20 min m/z $[M+H]^+$ 871.75 (MET/CR/1416).
1204		14.2 mg (14%) como un sólido blanquecino después del preparativo HPLC. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,97 ppm (br. s., 1 H) 7.79 - 7.90 (m, 1 H) 7.16 - 7.25 (m, 2 H) 6.68 - 6.87 (m, 1 H) 6.09 (br. s., 1 H) 5.67 - 5.82 (m, 1 H) 4.92 - 5.11 (m, 2 H) 4.61 (t, J=7,93 Hz, 1 H) 4.51 (d, J=11,90 Hz, 1 H) 4.27 (t, J=7,02 Hz, 1 H) 3.91 - 4.13 (m, 3 H) 2.92 - 3.06 (m, 1 H) 2.88 (s, 6 H) 2.65 - 2.83 (m, 2 H) 2.49 - 2.62 (m, 1 H) 2.43 (s, 3 H) 2.18 - 2.29 (m, 1 H) 1.86 - 1.95 (m, 2 H) 1.70 - 1.80 (m, 2 H) 1.54 - 1.67 (m, 1 H) 1.43 - 1.54 (m, 3 H) 1.37 - 1.43 (m, 2 H) 1.34 (br. s., 9 H) 1.31 - 1.33 (m, 6 H) 1.17 - 1.31 (m, 4 H). LC-MS: 100% de pureza (UV), t_R 5,14 min m/z $[M+H]^+$ 839.30 (MET/CR/1416).
1205		44 mg (34%) como un sólido blanquecino después del preparativo HPLC. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,73 – 10,10 ppm (m, 1 H) 7.64 - 8.10 (m, 1 H) 7.29 - 7.37 (m, 1 H) 7.17 - 7.24 (m, 1 H) 6.63 - 6.88 (m, 1 H) 6.03 (br. s., 1 H) 5.69 - 5.83 (m, 1 H) 4.96 - 5.11 (m, 2 H) 4.45 - 4.66 (m, 3

Compuesto	Estructura	Rendimiento
		H) 4.24 - 4.35 (m, 1 H) 3.95 - 4.14 (m, 1 H) 2.88 (s, 6 H) 2.80 - 2.87 (m, 1 H) 2.67 - 2.78 (m, 1 H) 2.54 (s, 3 H) 2.48 - 2.63 (m, 1 H) 2.22 - 2.31 (m, 1 H) 2.06 - 2.22 (m, 3 H) 1.72 - 1.96 (m, 3 H) 1.57 - 1.66 (m, 1 H) 1.52 (d, J=6,71 Hz, 6 H) 1.43 (s, 9 H) 1.36 (s, 9 H) 1.15 - 1.56 (m, 4 H). LC-MS: 100% de pureza (UV), t_R 4,57 min m/z $[M+H]^+$ 867.41 (MET/CR/1426).
1206		43 mg (31%) como un sólido blanquecino después del preparativo HPLC. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,83 – 10,28 ppm (m, 1 H) 7.81 (d, J=7,63 Hz, 1 H) 7.24 - 7.39 (m, 1 H) 7.10 - 7.23 (m, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 6.09 (br. s., 1 H) 5.73 (q, J=8,95 Hz, 1 H) 5.15 (d, J=7,32 Hz, 1 H) 4.90 - 5.07 (m, 1 H) 4.53 - 4.65 (m, 2 H) 4.48 (d, J=11,60 Hz, 1 H) 4.24 - 4.38 (m, 1 H) 3.95 - 4.23 (m, 1 H) 2.85 (s, 6 H) 2.72 - 2.80 (m, 1 H) 2.62 - 2.72 (m, 1 H) 2.53 - 2.61 (m, 1 H) 2.51 (t, J=7,48 Hz, 2 H) 2.38 (s, 3 H) 2.21 - 2.32 (m, 1 H) 1.81 - 1.93 (m, 2 H) 1.75 - 1.81 (m, 1 H) 1.66 - 1.77 (m, 2 H) 1.53 - 1.63 (m, 1 H) 1.50 (d, J=6,71 Hz, 6 H) 1.34 (s, 9 H) 1.14 - 1.47 (m, 7 H) 0.97 (t, J=7,32 Hz, 3 H). LC-MS: 100% de pureza (UV), t_R 4,29 min m/z $[M+H]^+$ 852.42 (MET/CR/1426).
1207		41 mg (40%) como un sólido blanquecino después del preparativo HPLC. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,89 – 10,42 ppm (m, 1 H) 7.98 - 8.19 (m, 1 H) 7.22 - 7.26 (m, 1 H) 7.15 - 7.22 (m, 1 H) 6.73 - 7.05 (m, 1 H) 5.95 (br. s., 1 H) 5.74 (q, J=8,85 Hz, 1 H) 5.16 (d, J=7,63 Hz, 1 H) 5.03 (t, J=9,16 Hz, 1 H) 4.55 - 4.65 (m, 2 H) 4.51 (d, J=11,60 Hz, 1 H) 4.33 (d, J=6,41 Hz, 1 H) 4.09 - 4.26 (m, 1 H) 2.86 (s, 6 H) 2.76 - 2.84 (m, 1 H) 2.66 - 2.75 (m, 1 H) 2.60 (s, 3 H) 2.51 - 2.59 (m, 1 H) 2.18 - 2.33 (m, 1 H) 1.84 - 1.97 (m, 2 H) 1.72 - 1.83 (m, 1 H) 1.57 - 1.69 (m, 1 H) 1.53 (d, J=6,71 Hz, 6 H) 1.49 (s, 9 H) 1.36 (s, 9 H) 1.12 - 1.57 (m, 7 H). LC-MS: 100% de pureza (UV), t_R 4,78 min m/z $[M+H]^+$ 882.41 (MET/CR/1426).

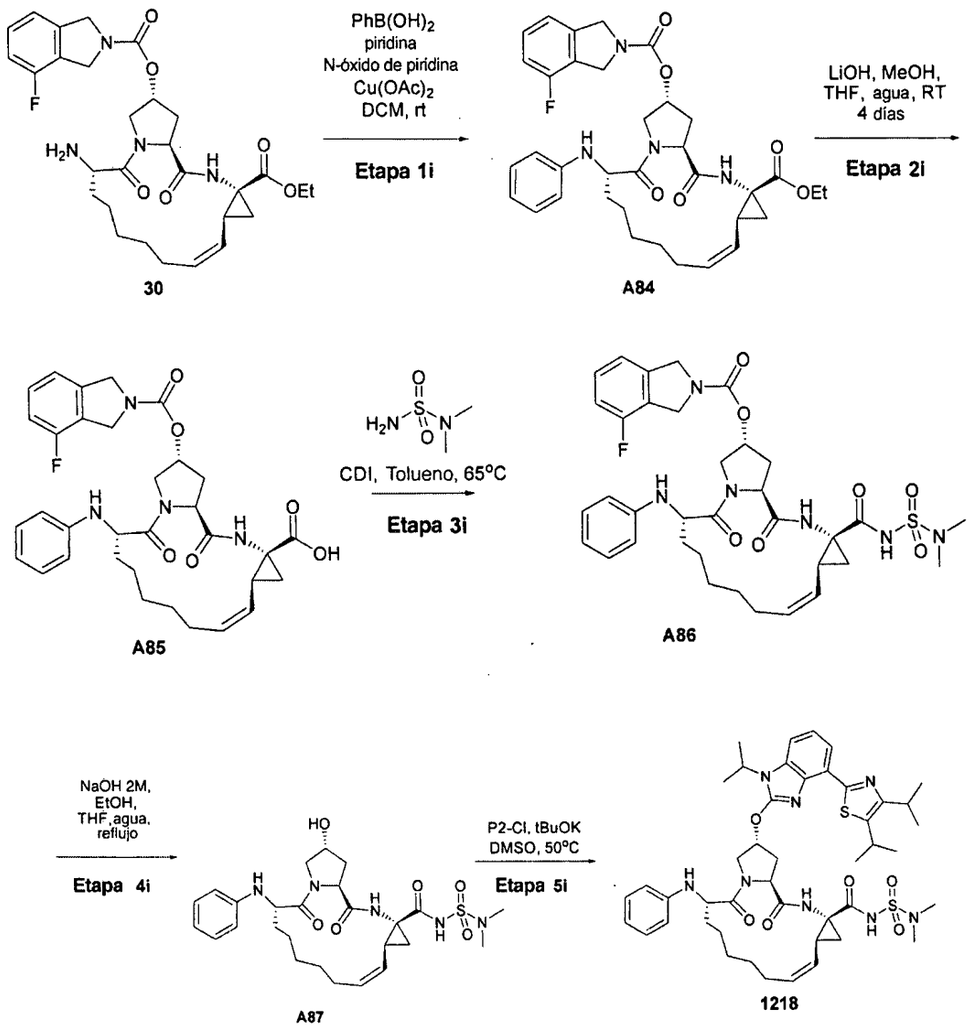
Compuesto	Estructura	Rendimiento
1208		47 mg (46%) como un sólido blanquecino después del preparativo HPLC. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,22 ppm (br. s., 1 H) 8.09 (d, J=7,93 Hz, 1 H) 7.25 - 7.33 (m, 1 H) 7.17 - 7.25 (m, 1 H) 7.06 (br. s., 1 H) 5.94 (br. s., 1 H) 5.72 (q, J=8,65 Hz, 1 H) 4.90 - 5.18 (m, 2 H) 4.57 - 4.68 (m, 2 H) 4.51 (d, J=11,60 Hz, 1 H) 4.28 - 4.39 (m, 1 H) 4.21 (br. s., 1 H) 2.80 - 2.92 (m, 1 H) 2.69 - 2.80 (m, 1 H) 2.61 (s, 3 H) 2.46 - 2.58 (m, 1 H) 2.22 - 2.35 (m, 1 H) 1.88 - 2.00 (m, 2 H) 1.72 - 1.87 (m, 2 H) 1.60 - 1.71 (m, 1 H) 1.54 (d, J=7,02 Hz, 6 H) 1.51 (br. s., 6 H) 1.50 (br. s., 9 H) 1.39 - 1.58 (m, 4 H) 1.37 (s, 9 H) 1.14 - 1.26 (m, 1 H) 0.77 - 0.87 (m, 2 H). LC-MS: 99% de pureza (UV), t_R 4,86 min m/z $[M+H]^+$ 894.42 (MET/CR/1426).
1209		72 mg (54%) como un sólido beige después del preparativo HPLC. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,94 – 10,36 ppm (m, 1 H) 8.09 (d, J=6,71 Hz, 1 H) 7.22 - 7.29 (m, 1 H) 7.12 - 7.22 (m, 1 H) 6.98 (br. s., 1 H) 5.94 (br. s., 1 H) 5.73 (q, J=8,75 Hz, 1 H) 5.21 (d, J=7,63 Hz, 1 H) 5.01 (t, J=9,46 Hz, 1 H) 4.54 - 4.67 (m, 2 H) 4.50 (d, J=11,60 Hz, 1 H) 4.26 - 4.40 (m, 1 H) 4.07 - 4.25 (m, 1 H) 2.84 (s, 6 H) 2.77 - 2.90 (m, 1 H) 2.74 (t, J=7,48 Hz, 2 H) 2.63 - 2.71 (m, 1 H) 2.51 - 2.62 (m, 1 H) 2.45 (s, 3 H) 2.18 - 2.33 (m, 1 H) 1.82 - 1.97 (m, 2 H) 1.70 - 1.82 (m, 4 H) 1.55 - 1.67 (m, 1 H) 1.52 (d, J=6,71 Hz, 6 H) 1.39 - 1.50 (m, 5 H) 1.35 (s, 9 H) 1.23 - 1.32 (m, 1 H) 0.98 (t, J=7,32 Hz, 3 H). LC-MS: 98% de pureza (UV), t_R 4,61 min m/z $[M+H]^+$ 869.37 (MET/CR/1426).
1210		67 mg (50%) como un sólido beige después del preparativo HPLC. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.22 (br. s., 1 H) 8.09 (d, J=6.41 Hz, 1 H) 7.24 (d, J=7.93 Hz, 1 H) 7.14 - 7.22 (m, 1 H) 7.11 (br. s., 1 H) 5.96 (br. s., 1 H) 5.70 (q, J=8.75 Hz, 1 H) 5.21 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 5.00 (t, J=9.46 Hz, 1 H) 4.54 - 4.81 (m, 2 H) 4.28 - 4.54 (m, 2 H) 4.09 - 4.27 (m, 1 H) 2.77 - 2.87 (m, 1 H) 2.74 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 2.70 (d, J=4.58 Hz, 1 H) 2.48 - 2.61 (m, 1 H) 2.45 (s, 3 H) 2.31 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 1.84 - 1.98 (m, 2 H) 1.70 - 1.84 (m, 4 H) 1.56 - 1.68 (m, 1 H) 1.52 (d, J=6.71 Hz, 6

Compuesto	Estructura	Rendimiento
		H) 1.48 (s, 3 H) 1.40 - 1.56 (m, 5 H) 1.37 (s, 9 H) 1.24 - 1.41 (m, 2 H) 1.12 - 1.23 (m, 3 H) 0.98 (t, J=7.32 Hz, 3 H). LC-MS: 100% de pureza (UV), t_R 4.66 min m/z $[M+H]^+$ 880.37 (MET/CR/1426).
1211		38 mg (31%) como un sólido blanquecino después del preparativo HPLC. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.67 - 10.29 (m, 1 H) 7.66 - 8.04 (m, 1 H) 7.30 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 7.14 - 7.24 (m, 1 H) 6.56 - 6.87 (m, 1 H) 5.90 - 6.09 (m, 1 H) 5.76 (q, J=9.10 Hz, 1 H) 4.92 - 5.11 (m, 2 H) 4.48 - 4.75 (m, 3 H) 4.22 - 4.36 (m, 1 H) 3.93 - 4.15 (m, 1 H) 3.17 (spt, J=7.02 Hz, 1 H) 2.95 - 3.10 (m, 1 H) 2.89 - 2.95 (m, 1 H) 2.88 (s, 6 H) 2.66 - 2.78 (m, 1 H) 2.49 - 2.62 (m, 1 H) 2.27 (q, J=8.39 Hz, 1 H) 1.83 - 2.03 (m, 6 H) 1.72 - 1.83 (m, 1 H) 1.56 - 1.68 (m, 1 H) 1.52 (d, J=6.41 Hz, 6 H) 1.44 - 1.49 (m, 2 H) 1.36 - 1.41 (m, 6 H) 1.36 (br. s., 9 H) 1.34 (d, J=7.02 Hz, 6 H) 1.09 - 1.20 (m, 1 H). LC-MS: 100% de pureza (UV), t_R 4.66 min m/z $[M+H]^+$ 881.41 (MET/CR/1426).
1212		32 mg (26%) como un sólido blanquecino después del preparativo HPLC. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.90 - 10.31 (m, 1 H) 7.66 - 8.04 (m, 1 H) 7.28 - 7.39 (m, 1 H) 7.15 - 7.25 (m, 1 H) 6.58 - 6.86 (m, 1 H) 5.90 - 6.10 (m, 1 H) 5.74 (q, J=8.80 Hz, 1 H) 4.94 - 5.10 (m, 2 H) 4.47 - 4.74 (m, 3 H) 4.25 - 4.35 (m, 1 H) 3.93 - 4.16 (m, 1 H) 3.17 (spt, J=7.02 Hz, 1 H) 2.96 - 3.10 (m, 1 H) 2.88 - 2.96 (m, 1 H) 2.67 - 2.79 (m, 1 H) 2.48 - 2.62 (m, 1 H) 2.30 (q, J=8.70 Hz, 1 H) 1.87 - 1.98 (m, 2 H) 1.79 - 1.86 (m, 6 H) 1.73 - 1.78 (m, 1 H) 1.57 - 1.68 (m, 1 H) 1.51 - 1.56 (m, 6 H) 1.50 - 1.51 (m, 1 H) 1.43 - 1.48 (m, 2 H) 1.37 - 1.42 (m, 6 H) 1.36 (br. s., 9 H) 1.34 (d, J=6.87 Hz, 6 H) 1.25 - 1.31 (m, 2 H) 1.10 - 1.20 (m, 1 H) 0.78 - 0.87 (m, 2 H). LC-MS: 100% de pureza (UV), t_R 4.79 min m/z $[M+H]^+$ 892.40 (MET/CR/1426).

Compuesto	Estructura	Rendimiento
1213		49 mg (36%) como un sólido blanquecino después del preparativo HPLC. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.86 - 10.48 (m, 1 H) 7.81 - 8.29 (m, 1 H) 7.22 - 7.27 (m, 1 H) 7.14 - 7.23 (m, 1 H) 6.62 - 6.87 (m, 1 H) 5.91 - 6.11 (m, 1 H) 5.74 (q, J=8.80 Hz, 1 H) 4.94 - 5.11 (m, 2 H) 4.49 - 4.79 (m, 3 H) 4.26 - 4.41 (m, 1 H) 4.00 - 4.16 (m, 1 H) 3.26 - 3.42 (m, 1 H) 3.05 - 3.24 (m, 1 H) 2.81 - 2.92 (m, 1 H) 2.67 - 2.81 (m, 1 H) 2.46 - 2.64 (m, 1 H) 2.26 - 2.35 (m, 1 H) 1.86 - 1.98 (m, 2 H) 1.71 - 1.87 (m, 3 H) 1.57 - 1.72 (m, 3 H) 1.53 (d, J=6.56 Hz, 6 H) 1.50 - 1.52 (m, 2 H) 1.45 - 1.49 (m, 2 H) 1.42 - 1.45 (m, 1 H) 1.38 - 1.45 (m, 6 H) 1.38 (d, J=3.05 Hz, 6 H) 1.36 (br. s., 9 H) 1.24 - 1.32 (m, 2 H) 1.11 - 1.22 (m, 1 H) 0.77 - 0.87 (m, 2 H). LC-MS: 100% de pureza (UV), t_R 5.10 min m/z $[M+H]^+$ 908.39 (MET/CR/1426).
1214		47 mg (29%) como un sólido blanquecino luego de la HPLC preparativa. RMN ^{1}H (500 MHz; $CDCl_3$) δ ppm 9,92 (br. s., 1 H) 7,82 (d, J=7,78 Hz; 1 H) 7,33 (d, J=7,17 Hz; 2 H) 7,31 (d, J=7,32 Hz; 2 H) 7,28 – 7,31 (m, 1 H) 7,22 (d, J=7,17 Hz; 1 H) 7,18 (m, J=7,93 Hz; 1 H) 6,68 (br. s., 1 H) 6,08 (br. s., 1 H) 5,76 (q, J=9,16 Hz; 1 H) 4,98 – 5,07 (m, 2 H) 4,53 – 4,65 (m, 2 H) 4,50 (d, J=11,75 Hz; 1 H) 4,25 – 4,32 (m, 1 H) 4,02 (dd, J=11,60; 2,75 Hz; 1 H) 3,96 (s, 2 H) 2,88 (s, 6 H) 2,66 – 2,81 (m, 2 H) 2,51 – 2,63 (m, 1 H) 2,33 (s, 3 H) 2,25 (q, J=8,44 Hz; 1 H) 1,83 – 1,95 (m, 2 H) 1,72 – 1,83 (m, 1 H) 1,55 – 1,62 (m, 1 H) 1,52 (d, J=6,87 Hz; 6 H) 1,44 – 1,49 (m, 2 H) 1,38 – 1,44 (m, 2 H) 1,35 (s, 9 H) 1,23 – 1,32 (m, 2 H) 1,18 (br. s., 1 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 4,67 min m/z $[M+H]^+$ 901,95 (MET/CR/1426).
1215		53 mg (32%) como un sólido blanquecino luego de la HPLC preparativa. RMN ^{1}H (500 MHz; $CDCl_3$) δ ppm 9,92 - 10,14 (m, 1 H) 7,83 (d, J=7,63 Hz; 1 H) 7,28 - 7,35 (m, 5 H) 7,22 (d, J=7,02 Hz; 1 H) 7,19 (t, J=7,78 Hz; 1 H) 6,73 (br. s., 1 H) 6,09 (br. s., 1 H) 5,74 (q, J=8,80 Hz; 1 H) 4,98 - 5,07 (m, 2 H) 4,53 - 4,64 (m, 2 H) 4,50 (d, J=11,75 Hz; 1 H) 4,26 - 4,33 (m, 1 H) 4,00 - 4,07 (m, 1 H) 3,96 (s, 2 H) 2,66 - 2,81 (m, 2 H) 2,50 - 2,61 (m, 1 H)

Compuesto	Estructura	Rendimiento
		2,33 (s, 3 H) 2,25 - 2,32 (m, 1 H) 1,85 - 1,97 (m, 2 H) 1,73 - 1,85 (m, 3 H) 1,55 - 1,64 (m, 2 H) 1,52 (d, J=7,02 Hz; 6 H) 1,49 (s, 3 H) 1,44 - 1,47 (m, 1 H) 1,38 - 1,44 (m, 2 H) 1,35 (s, 9 H) 1,27 (br. s., 2 H) 1,14 - 1,23 (m, 1 H) 0,78 - 0,86 (m, 2 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 4,72 min m/z $[M+H]^+$ 912,75 (MET/CR/1426).
1216		74 mg (55%) como un sólido blanquecino luego de la HPLC preparativa. RMN ^1H (500 MHz; $CDCl_3$) δ ppm 10,00 (s, 1 H) 8,10 (br. s., 1 H) 7,24 - 7,32 (m, 5 H) 7,15 - 7,23 (m, 2 H) 6,65 - 6,72 (m, 1 H) 5,96 (br. s., 1 H) 5,76 (q, J=9,16 Hz; 1 H) 4,99 - 5,07 (m, 2 H) 4,49 - 4,66 (m, 3 H) 4,28 - 4,35 (m, 1 H) 4,21 (br. s., 2 H) 4,10 - 4,17 (m, 1 H) 2,89 (s, 6 H) 2,80 - 2,86 (m, 1 H) 2,71 - 2,80 (m, 1 H) 2,53 - 2,63 (m, 1 H) 2,46 (s, 3 H) 2,24 (q, J=8,34 Hz; 1 H) 1,84 - 1,95 (m, 2 H) 1,75 - 1,84 (m, 1 H) 1,57 - 1,66 (m, 1 H) 1,54 (d, J=6,71 Hz; 6 H) 1,40 - 1,52 (m, 4 H) 1,36 (s, 9 H) 1,26 - 1,33 (m, 2 H) 1,11 - 1,22 (m, 1 H). LC-MS: pureza 98% (UV), t_R 4,97 min m/z $[M+H]^+$ 917,70 (MET/CR/1426).
1217		70 mg (51%) como un sólido blanquecino luego de la HPLC preparativa. RMN ^1H (500 MHz; $CDCl_3$) δ ppm 10,13 (s, 1 H) 8,03 - 8,19 (m, 1 H) 7,25 - 7,34 (m, 5 H) 7,16 - 7,24 (m, 2 H) 6,75 (br. s., 1 H) 5,98 (br. s., 1 H) 5,75 (q, J=8,85 Hz; 1 H) 4,98 - 5,11 (m, 2 H) 4,51 - 4,66 (m, 3 H) 4,29 - 4,38 (m, 1 H) 4,21 (br. s., 2 H) 4,12 - 4,19 (m, 1 H) 2,70 - 2,92 (m, 2 H) 2,52 - 2,64 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 2,30 (q, J=8,70 Hz; 1 H) 1,88 - 1,99 (m, 2 H) 1,76 - 1,87 (m, 2 H) 1,58 - 1,67 (m, 2 H) 1,55 (d, J=6,87 Hz; 6 H) 1,51 (s, 3 H) 1,40 - 1,50 (m, 4 H) 1,37 (s, 9 H) 1,24 - 1,34 (m, 2 H) 1,14 - 1,23 (m, 1 H) 0,80 - 0,87 (m, 2 H). LC-MS: pureza 98% (UV), t_R 5,03 min m/z $[M+H]^+$ 928,80 (MET/CR/1426).

2.41 Síntesis del Compuesto **1218**



[0782] Etapa 1i: Se cargó un matraz aforado de 25 mL con P4 amino macrociclo intermedio **30** (500 mg; 0,90 mmol; 1,0 eq.), piridin-N-óxido (436 mg; 4,49 mmol; 5,0 eq.), piridina (0,726 mL; 8,98 mmol; 10 eq.), ácido fenil borónico (328 mg; 2,69 mmol; 3,0 eq.), acetato de cobre (II) (326 mg; 1,80 mmol; 2,0 eq.), tamices moleculares 4Å, y diclorometano (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de aire durante 15 horas. Se retiraron los tamices mediante filtrado y se acidificó la mezcla de reacción hasta un pH de 2 a 3 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. Se separaron las dos fases y la fase acuosa se extrajo más con diclorometano (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se retiró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna (usando un gradiente de metanol / diclorometano) para obtener 310 mg (54% de rendimiento) del compuesto **A84** como un aceite amarillo. RMN ^{1}H (500 MHz; $CDCl_3$) δ ppm 7,77 - 7,94 (m, 1 H) 7,22 - 7,34 (m, 1 H) 7,02 - 7,18 (m, 3 H) 6,90 - 7,00 (m, 1 H) 6,47 - 6,71 (m, 3 H) 5,46 - 5,61 (m, 1 H) 5,37 (br. s., 1 H) 5,27 (t, *J*=9,61 Hz; 1 H)

4,78 - 4,87 (m, 1 H) 4,75 (d, *J*=6,71 Hz; 2 H) 4,45 - 4,67 (m, 2 H) 4,39 (t, *J*=7,02 Hz; 1 H) 4,05 - 4,22 (m, 2 H) 3,93 - 4,03 (m, 1 H) 3,82 - 3,93 (m, 1 H) 2,70 - 2,88 (m, 1 H) 2,11 - 2,33 (m, 4 H) 1,91 - 2,04 (m, 1 H) 1,84 (dt, *J*=8,16; 5,53 Hz; 1 H) 1,64 - 1,79 (m, 1 H) 1,56 (dd, *J*=9,46; 5,49 Hz; 1 H) 1,12 - 1,51 (m, 10 H). LC-MS: pureza 96% (UV), t_R 2,39 min m/z $[M+H]^+$ 633,75 (MET/CR/1278).

[0783] Etapa 2i: Se cargó un balón de destilación de 50 mL con el compuesto **A84** (310 mg; 0,49 mmol; 1,0 eq.), metanol (7 mL), agua (7 mL) y tetrahidrofurano (17 mL) y la mezcla de reacción se enfrió sobre un baño de hielo. Se añadió poco a poco hidróxido de litio monohidratado (41 mg; 0,98 mmol; 2,0 eq.) y la agitación de la solución fría se mantuvo durante 4 horas. Se retiró el baño de hielo y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 15 horas. Dado que la reacción no se completó, se añadió hidróxido de litio monohidratado adicional (20 mg; 0,49 mmol; 1,0 eq.) y se continuó la agitación por otras 24 horas, momento para el cual se logró ~80% de la conversión. Se añadió hidróxido de litio monohidratado (20 mg; 0,49 mmol; 1,0 eq.) y se continuó agintando a temperatura ambiente durante 72 horas más, momento en el cual se completó la reacción. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido acético acuoso 1 M y se extrajo con diclorometano (3 x 7 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se retiró *in vacuo* para obtener 278 mg (93% de rendimiento) del compuesto **A85** como un sólido espumoso amarillo. RMN ^{1}H (500 MHz; $CDCl_3$) δ ppm 7,20 - 7,32 (m, 2 H) 7,03 - 7,12 (m, 2 H) 6,94 - 7,01 (m, 1 H) 6,61 (d, *J*=7,63 Hz; 1 H) 6,49 - 6,59 (m, 1 H) 5,54 - 5,68 (m, 1 H) 5,38 - 5,46 (m, 1 H) 5,19 - 5,26 (m, 1 H) 4,69 - 4,84 (m, 3 H) 4,55 - 4,64 (m, 1 H) 4,45 - 4,54 (m, 1 H) 4,36 (t, *J*=7,02 Hz; 1 H) 3,89 - 4,01 (m, 2 H) 2,66 - 2,80 (m, 1 H) 2,11 - 2,32 (m, 4 H) 1,88 - 2,02 (m, 2 H) 1,79 - 1,88 (m, 1 H) 1,66 - 1,79 (m, 1 H) 1,53 - 1,66 (m, 1 H) 1,16 - 1,53 (m, 9 H). LC-MS: pureza 96% (UV), t_R 2,17 min m/z $[M+H]^+$ 605,55 (MET/CR/1278).

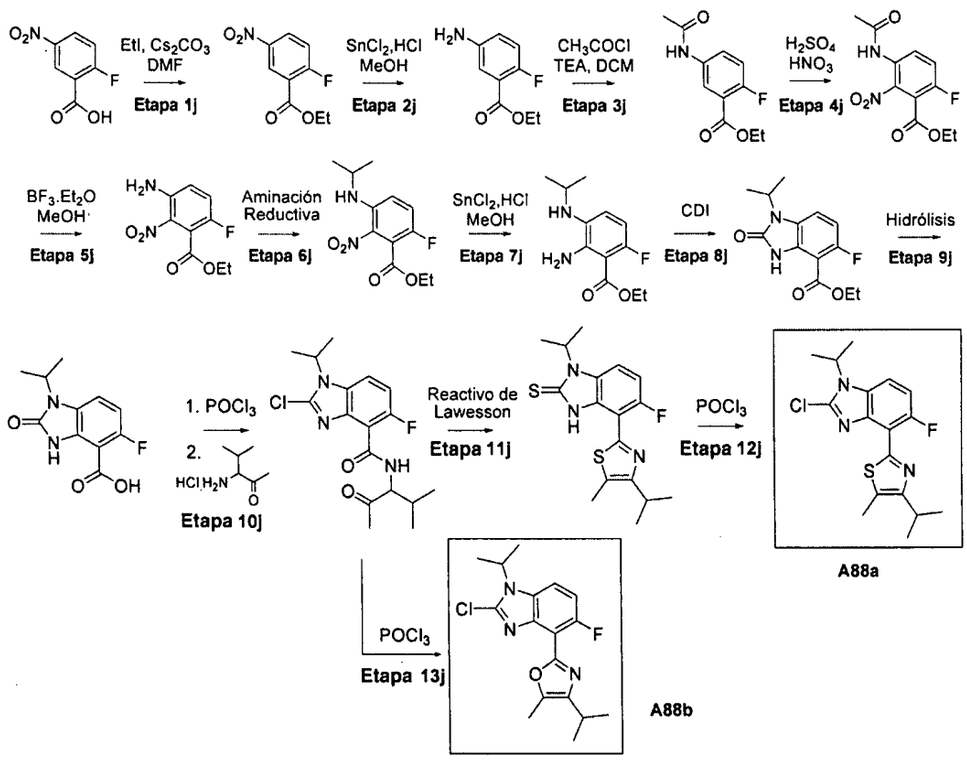
[0784] Etapa 3i: Se cargó un balón de destilación de 50 mL con el compuesto **A85** (278 mg; 0,41 mmol; 1,0 eq.) y tolueno seco (5 mL). Se añadió 1,1'-Carbonildiimidazol (82 mg; 0,50 mmol; 1,2 eq.) y la mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 2 horas. Se añadió N,N-Dimetilsulfamida (63 mg; 0,50 mmol; 1,2 eq.) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-ene (93 mg; 0,60 mmol; 1,5 eq.) y se siguió agitando a 65°C durante 1,5 horas y posteriormente a temperatura ambiente durante 15 horas. Se retiró el solvente *in vacuo*. Se añadió agua (5 mL) y se ajustó el pH a 1 con ácido clorhídrico 1 M. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 × 5 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se retiró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna (usando un gradiente de metanol / diclorometano) para obtener 163 mg (55% de rendimiento) del compuesto **A86** como un aceite amarillo. RMN ^{1}H (250 MHz; $CDCl_3$) δ ppm 9,87 - 10,21

(m, 1 H) 7,40 (br. s., 1 H) 7,22 - 7,38 (m, 1 H) 6,84 - 7,18 (m, 4 H) 6,33 - 6,70 (m, 3 H) 5,76 (q, *J*=8,93 Hz; 1 H) 5,62 - 5,85 (m, 1 H) 5,48 (br. s., 1 H) 5,02 (dd, *J*=10,36; 8,53 Hz; 1 H) 4,65 - 4,88 (m, 2 H) 4,35 - 4,66 (m, 3 H) 4,12 - 4,29 (m, 1 H) 3,89 - 4,09 (m, 2 H) 2,87 (s, 6 H) 2,04 - 2,68 (m, 6 H) 1,64 - 2,03 (m, 3 H) 1,06 - 1,63 (m, 6 H). LC-MS: pureza 91% (UV), t_R 2,40 min m/z $[M+H]^+$ 711,55 (MET/CR/1278).

[0785] Etapa 4i: Se cargó un balón de destilación de 10 mL con el compuesto **A86** (163 mg; 0,23 mmol; 1,0 eq.), hidróxido de sodio acuoso 2 M (1,2 mL; 2,4 mmol; 10 eq.) y etanol (4 mL). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante dos horas luego se agitó de manera continua a temperatura ambiente durante 60 horas. El etanol se retiró *in vacuo*. El pH de la solución acuosa restante se ajustó a 4 con ácido clorhídrico 0,2 M y se extrajo la mezcla con diclorometano (2 × 20 mL). El pH de la fase acuosa se ajustó a 1 con ácido clorhídrico 0,2 M y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (20 mL). Los extractos de diclorometano y de acetato de etilo se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se retiró *in vacuo* para obtener 125 mg (100% de rendimiento) del compuesto **A87** como un sólido beige el cual se usó en el próximo paso sin purificación adicional. LC-MS: pureza 99% (ELS), t_R 2,05 min m/z $[M+H]^+$ 548,55 (MET/CR/1278).

[0786] Etapa 5i: Se cargó un vial de 12 mL con el compuesto **A87** (125 mg; 0,23 mmol; 1,0 eq.), 1-isopropil-2-Cloro-4-(4,5-diisopropil-tiazol-2-il)-benzimidazol (109 mg; 0,30 mmol; 1,3 eq) y dimetilsulfoxida anhidra (4 mL). Se añadió tert-butóxido de potasio (135 mg; 1,20 mmol; 5,2 eq.) como una sola porción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (16 mL), ácido clorhídrico 1 M (2 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se retiró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 52 mg (25% de rendimiento) del compuesto **1218** como un sólido beige. RMN ^{1}H (500 MHz; $CDCl_3$) δ ppm 9,88 - 10,10 (m, 1 H) 7,99 - 8,36 (m, 1 H) 7,17 - 7,36 (m, 1 H) 6,65 - 6,92 (m, 3 H) 6,50 - 6,58 (m, 1 H) 6,40 - 6,49 (m, 2 H) 5,82 - 5,91 (m, 1 H) 5,70 - 5,83 (m, 1 H) 4,90 - 5,11 (m, 2 H) 4,57 - 4,76 (m, 2 H) 4,43 - 4,57 (m, 1 H) 4,21 - 4,31 (m, 1 H) 4,07 - 4,21 (m, 1 H) 3,30 - 3,48 (m, 1 H) 2,89 (s, 6 H) 2,77 - 2,86 (m, 1 H) 2,65 - 2,76 (m, 1 H) 2,44 - 2,63 (m, 1 H) 2,10 - 2,25 (m, 1 H) 1,88 - 1,99 (m, 3 H) 1,76 - 1,88 (m, 2 H) 1,56 - 1,63 (m, 1 H) 1,49 - 1,56 (m, 4 H) 1,45 (d, J=6,71 Hz; 6 H) 1,39 - 1,43 (m, 9 H) 1,36 (d, J=6,87 Hz; 3 H) 1,27 - 1,35 (m, 3 H). LC-MS: pureza 95% (UV), t_R 5,06 min m/z $[M+H]^+$ 873,33 (MET/CR/1426).

2.42 Síntesis del Compuesto **1219**



[0787] Etapa 1j - 2-Fluoro-5-nitrobenzoato de etilo: Se cargó un matraz aforado de 50 mL con ácido 2-Fluoro-5-nitro-benzoico (2,01 g; 10,8 mmol; 1,0 eq.), carbonato de cesio (7,66 g; 21,71 mmol; 2,0 eq.) y *N,N*-dimetilformamida (20 mL). Se añadió yoduro de etilo (1,04 g; 13,03 mmol; 1,2 eq.) gota a gota y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se virtió en agua (80 mL) y la solución se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (5 x 20 mL) y salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se retiró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna (usando un gradiente de acetato de etilo / heptanos) para obtener 1,9 g (82% de rendimiento) de 2-Fluoro-5-nitrobenzoato de etilo como un aceite incoloro. RMN ^{1}H (250 MHz; $CDCl_3$) δ ppm 8,79 (dd, *J*=6,24; 2,89 Hz; 1 H) 8,36 (ddd, *J*=9,06; 3,96; 2,97 Hz; 1 H) 7,15 - 7,35 (m, 1 H) 4,40 (q, *J*=7,16 Hz; 2 H) 1,38 (t, *J*=7,16 Hz; 3 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 1,96 min sin ionización (MET/CR/1278).

[0788] Etapa 2j - 2-Fluoro-5-aminobenzoato de etilo: Se disolvió 2-Fluoro-5-nitrobenzoato de etilo (1,9 g; 9,05 mmol; 1,0 eq.) en metanol (40 mL). Se añadió poco a poco dihidrato de Cloruro de estaño (10,2 g; 45,26 mmol; 5,0 eq.) y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 2 horas y luego se agitió a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se extinguió con amoníaco acuoso concentrado (20 mL), obteniéndose la formación de un sólido blanco pegajoso. Se añadió Celite® (1 g) al matraz de reacción y la mezcla se agitó durante 10 minutos adicionales. El sólido se retiró mediante

filtración y la torta se extrajo con diclorometano (100 mL). El filtrado y el extracto orgánico se combinaron y se dejaron para separar. La fase acuosa se descartó y la fase orgánica se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se retiró *in vacuo* para obtener 1,69 g (100% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo el cual se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. RMN ^{1}H (500 MHz; $CDCl_3$) δ ppm 7,20 (dd, *J*=5,72; 2,98 Hz; 1 H) 6,90 - 6,96 (m, 1 H) 6,80 (dt, *J*=8,58; 3,41 Hz; 1 H) 4,38 (q, *J*=7,17 Hz; 2 H) 3,45 - 3,94 (m, 2 H) 1,39 (t, *J*=7,10 Hz; 3 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 1,32 min m/z $[M+H]^+$ 183,95 (MET/CR/1278).

[0789] Etapa 3j - 2-fluoro-5-acetilaminobenzoato de etilo: Un balón de destilación de 100 mL se cargó con 2-Fluoro-5-aminobenzoato de etilo (1,69 g; 9,22 mmol; 1,0 eq.) y diclorometano (35 mL). Se añadió trietilamina (1,93 g; 13,83 mmol; 1,5 eq.) en una sola porción y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (1,31 g; 18,45 mmol; 2,0 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora más. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 × 20 mL), bicarbonato de sodio saturado (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se retiró *in vacuo* para obtener 1,66 g (80% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo el cual se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. RMN ^{1}H (500 MHz; $CDCl_3$) δ ppm 7,81 - 7,93 (m, 2 H) 7,29 - 7,42 (m, 1 H) 7,06 - 7,16 (m, 1 H) 4,35 - 4,44 (m, 2 H) 2,16 - 2,23 (m, 3 H) 1,38 - 1,43 (m, 3 H). LC-MS: pureza 92% (UV), t_R 1,62 min m/z $[M+H]^+$ 225,90 (MET/CR/1278).

[0790] Etapa 4j - 2-nitro-3-acetilamino-6-fluoro-benzoato de etilo: Se cargó un matraz aforado de 50 mL con ácido sulfúrico (13 mL) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió poco a poco 2-fluoro-5-acetilaminobenzoato de etilo (1,65 g; 7,32 mmol; 1,0 eq.) para obtener una solución anaranjada. Se añadió ácido nítrico concentrado (13 mL) gota a gota por más de 10 minutos a la mezcla de reacción fría. Se agitó de manera continua a 0°C durante otros 30 minutos. El análisis LCMS mostró que la reacción se completó pero se pudieron detectar 2 isómeros. La mezcla de reacción se virtió cuidadosamente en hielo picado (200 g) y se agitó con un removedor de vidrio conduciendo a la precipitación de una goma pegajosa amarilla. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (100 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se retiró *in vacuo* para obtener un residuo aceitoso rojo el cual se purificó mediante cromatografía flash de columna (usando un gradiente de acetato de etilo / heptanos) para obtener 825 mg (42% de rendimiento) del compuesto del título como como un sólido amarillo pálido. RMN ^{1}H (500 MHz; $CDCl_3$) δ ppm 9,25 (br. s., 1 H) 8,61 (dd, *J*=9,38; 4,96 Hz; 1 H) 7,36 - 7,46 (m, 1 H) 4,44

(q, *J*=7,17 Hz; 2 H) 2,27 (s, 3 H) 1,39 (t, *J*=7,17 Hz; 3 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 1,69 min m/z $[M+H]^+$ 270,95 (MET/CR/1278).

[0791] Etapa 5j - 2-nitro-3-amino-6-fluoro-benzoato de etilo: Se cargó un balón de destilación de 50 mL con 2-nitro-3-acetilamino-6-fluoro-benzoato de etilo (825 mg, 3,07 mmol; 1,0 eq.) y metanol. Se añadió gota a gota eterato de trifluoruro de boro (1,7 mL; 13,78 mmol; 4,5 eq.) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido (3,5 g) y el solvente se retió *in vacuo*. El residuo se repartió entre agua (45 mL) y acetado de etilo (30 mL). La fase orgánica se lavó más con agua (45 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se retiró *in vacuo* para obtener 702 mg (100% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo-naranja el cual se utilizó crudo en el paso siguiente. RMN ^{1}H (500 MHz; $CDCl_3$) δ ppm 7,22 (dd, *J*=8,85; 7,93 Hz; 1 H) 6,86 (dd, *J*=9,31; 4,73 Hz; 1 H) 5,96 (br. s., 2 H) 4,45 (q, *J*=7,07 Hz; 2 H) 1,39 (t, *J*=7,17 Hz; 3 H). LC-MS: pureza 99% (UV), t_R 1,78 min m/z $[M-H]^-$ 226,95 (MET/CR/1278).

[0792] Etapa 6j - 2-nitro-3-isopropilamino-6-fluoro-benzoato de etilo: Se cargó un balón de destilación de 10 ml con 2-nitro-3-amino-6-fluoro-benzoato de etilo (702 mg; 3,07 mmol; 1,0 eq.), diclorometano (4 mL) y ácido acético (2 mL). Se añadió acetona (360 mg; 4,92 mmol; 1,6 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió gota a gota un complejo dimetilsulfuro de borano (350 mg; 3,69 mmol; 1,2 eq.). La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente por 15 horas más. Se enfrió hasta 0°C y se extinguió con cloruro de amoníaco acuoso saturado (1,5 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se retiró *in vacuo* para obtener 799 mg (96% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo oscuro el cual se utilizó crudo en el próximo paso. RMN ^{1}H (500 MHz; $CDCl_3$) δ ppm 7,86 (d, *J*=6,41 Hz; 1 H) 7,22 - 7,32 (m, 1 H) 6,91 (dd, *J*=9,69; 4,65 Hz; 1 H) 4,44 (q, *J*=7,17 Hz; 2 H) 3,75 - 3,87 (m, 1 H) 1,39 (t, *J*=7,17 Hz; 3 H) 1,32 (d, *J*=6,41 Hz; 6 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 2,17 min m/z $[M+H]^+$ 271,00 (MET/CR/1278).

[0793] Etapa 7j - 2-amino-3-isopropilamino-6-fluoro-benzoato de etilo: Se cargó un balón de destilación de 25 mL con 2-nitro-3-isopropilamino-6-fluoro-benzoato de etilo (690 mg; 2,55 mmol; 1,0 eq.) y metanol (7 mL). Se añadió poco a poco cloruro de estaño dihidratado (225 g; 2,88 mmol; 5,0 eq.) y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se extinguió con amoníaco acuoso concentrado (2 mL). La mezcla obtenida se filtró sobre una almohadilla de celite®. El sólido se lavó con diclorometano (15 mL). El filtrado y el componente orgánico lavado se combinaron y se dejaron para separar.

La fase acuosa se descartó y la fase orgánica se lavó con agua (15 mL) y salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se retiró *in vacuo* para obtener 540 mg (88% de rendimiento) del compuesto del título como un jarabe amarillo el cual se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. RMN ^{1}H (500 MHz; $CDCl_3$) δ ppm 6,76 (dd, *J*=8,24; 5,04 Hz; 1 H) 6,37 (dd, *J*=11,29; 8,55 Hz; 1 H) 5,71 (br. s., 2 H) 4,38 (q, *J*=7,17 Hz; 2 H) 3,46 (spt, *J*=6,21 Hz; 1 H) 1,63 (br. s., 1 H) 1,40 (t, *J*=7,17 Hz; 3 H) 1,19 (d, *J*=6,26 Hz; 6 H). LC-MS: pureza 98% (UV), t_R 1,79 min m/z $[M+H]^+$ 241,05 (MET/CR/1278).

[0794] Etapa 8j - 1-isopropil-2-oxo-4-etoxicarbonil-5-fluoro-benzimidazol: Se cargo un vial de 10 mL con 2-amino-3-isopropilamino-6-fluoro-benzoato de etilo (540 mg; 2,25 mmol; 1,0 eq.) y tetrahidrofurano (3 mL). Se añadió 1,1'-carbodimidazol (546 mg; 3,37 mmol; 1,5 eq.) en una sola porción y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se diluyó con ácido clorhídrico 2 M (4 mL). La solución se extrajo con acetato de etilo (10 x 3 mL). Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con agua (10 mL) y salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se retiró *in vacuo* para obtener 600 mg (100% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo el cual se utilizó en el próximo paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (500 MHz; $CDCl_3$) d ppm 9,14 (br. s., 1 H) 7,16 (dd, *J*=8,62; 3,74 Hz; 1 H) 6,82 (dd, *J*=11,75; 8,70 Hz; 1 H) 4,71 (spt, *J*=7,04 Hz; 1 H) 4,45 (q, *J*=7,17 Hz; 2 H) 1,53 (d, *J*=7,02 Hz; 6 H) 1,43 (t, *J*=7,17 Hz; 3 H). LC-MS: pureza 97% (UV), t_R 1,88 min m/z $[M+H]^+$ 267,00 (MET/CR/1278).

[0795] Etapa 9j – sal de litio de 1-isopropil-2-oxo-4-carboxil-5-fluoro-benzimidazol: Se cargó un vial de 7 mL con 1-isopropil-2-oxo-4-etoxicarbonil-5-fluoro-benzimidazol (600 mg; 2,25 mmol; 1,0 eq.), metanol (0,3 mL) y tetrahidrofurano (0,6 mL). Se disolvió hidróxido de litio monohidratado (472 mg; 11,3 mmol; 5 eq.) en agua (0,3 mL) y la solución se añadió en una sola porción a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó entonces a 70°C durante 2 horas. El solvente se retiró *in vacuo* y el residuo formó un azeótropo al mezclarlo dos veces con tolueno (5 mL) para obtener 540 mg (100% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanquecino. LC-MS: pureza 97% (UV), t_R 1,51 min m/z $[M+H]^+$ 238,95 (MET/CR/1278).

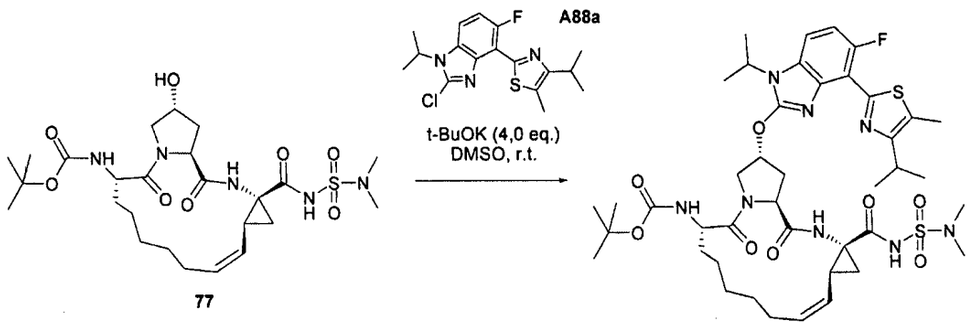
[0796] Etapa 10j - 1-isopropil-2-Cloro-4-[(4-metil-pent-2-ona-3-il)-aminocarbonil]-5-fluoro-benzimidazol: Se cargó un vial de 7 mL con sal de litio de 1-isopropil-2-oxo-4-carboxil-5-fluoro-benzimidazol (65 mg; 0,27 mmol; 1,0 eq.) y oxicloruro de fósforo (1mL). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 15 horas, entonces se retiró el solvente *in vacuo*. Se añadió dioxano seco (3 mL) al residuo, seguido de diisopropiletil amino (0,149 mL; 0,85 mmol; 3 eq.) y clorhidrato de 1-amino-4-metil-pent-2-ona (59 mg; 0,39 mmol; 1,5 eq.) y la

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezlca de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 5 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (5 mL) y salmuera (5 mL) se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se retiró *in vacuo* para obtener 44 mg (47% de rendimiento) del compuesto del título como una goma pegajosa. RMN ^{1}H (500 MHz; $CDCl_3$) δ ppm 9,67 (d, *J*=7,48 Hz; 1 H) 7,56 (dd, *J*=9,00; 3,66 Hz; 1 H) 7,11 (m, *J*=11,75; 9,00 Hz; 1 H) 4,94 (spt, *J*=6,99 Hz; 1 H) 4,78 (dd, *J*=7,78; 4,43 Hz; 1 H) 2,35 - 2,48 (m, 1 H) 2,28 (s, 3 H) 1,56 - 1,76 (m, 6 H) 0,97 - 1,15 (m, 6 H). LC-MS: pureza 92% (UV), t_R 2,11 min m/z $[M+H]^+$ 354,45 (MET/CR/1278).

[0797] Etapa 11j - 1-isopropil-2-tioxo-4-(4-isopropil-5-metil-tiazol-2-il)-5-fluoro-benzimidazol: Se cargó un tubo para microondas con 1-isopropil-2-Cloro-4-[(4-metil-pent-2-ona-3-il)-aminocarbonil]-5-fluoro-benzimidazol (41 mg; 0,122 mmol; 1.0 eq.) y reactivo de Lawesson (59 mg; 0,146 mmol; 1,2 eq.). Se añadió dioxano (0,4 mL) y el tubo se calentó en un microondas focus (180°C / 100 W) durante 15 minutos. El solvente se retiró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna (usando un gradiente de 10% acetato de etilo en heptanos) para obtener 22 mg (50% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido beige. RMN ^{1}H (500 MHz; $CDCl_3$) δ ppm 11,49 (br. s., 1 H) 7,20 (dd, *J*=8,77; 3,89 Hz; 1 H) 6,93 (dd, *J*=11,52; 8,77 Hz; 1 H) 5,55 (m, *J*=14,15; 7,04; 7,04 Hz; 1 H) 3,10 (spt, *J*=6,84 Hz; 1 H) 2,39 (s, 3 H) 1,52 (d, *J*=7,17 Hz; 6 H) 1,26 (d, *J*=7,02 Hz; 6 H). LC-MS: pureza 90% (UV), t_R 2,43 min m/z $[M+H]^+$ 350,40 (MET/CR/1278).

[0798] Etapa 12j - 1-isopropil-2-Cloro-4-(4-isopropil-5-metil-tiazol-2-il)-5-fluoro-benzimidazol: Se disolvió 1-isopropil-2-tioxo-4-(4-isopropil-5-metil-tiazol-2-il)-5-fluoro-benzimidazol (23 mg; 0,065 mmol; 1,0 eq.) en oxicloruro de fósforo (0,5 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 15 horas. El solvente se retiró *in vacuo* y el residuo formó un azeótropo con heptano. El residuo se repartió entre diclorometano (2 mL) y agua (1 mL). Se añadió bicarbonarto de sodio acuoso saturado (~1 mL) hasta que se alcanzó un pH neutro. Se separó la capa orgánica y se lavó con agua (1 mL). La capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (2 × 1 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se retiró *in vacuo* para obtener 15 mg (65% de rendimiento) del compuesto de título **A88a** como un jarabe el cual se utilizó en el próximo paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (500 MHz; $CDCl_3$) δ ppm 7,66 (d, *J*=5,19 Hz; 1 H) 7,25 (d, *J*=9,61 Hz; 1 H) 4,98 (spt, *J*=6,84 Hz; 1 H) 3,28 - 3,45 (m, 1 H) 2,57 (s, 3 H) 1,68 (m, *J*=7,02 Hz; 6 H) 1,45 (m, *J*=6,87 Hz; 6 H). LC-MS: pureza 92% (UV), t_R 2,13 min m/z $[M+H]^+$ 353,00 (MET/CR/1981).

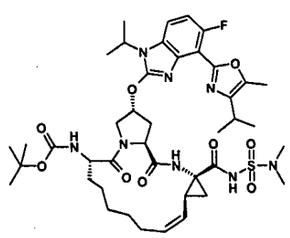
[0799] Etapa 13j - 1-isopropil-2-Cloro-4-(4-isopropil-5-metil-oxazol-2-il)-5-fluoro-benzimidazol: Se disolvió 1-isopropil-2-Cloro-4-[(4-metil-pent-2-ona-3-il)-aminocarbonil]-5-fluoro-benzimidazol (19 mg; 0,054 mmol; 1 eq.) en oxicloruro de fósforo (1 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 24 horas. El solvente se retiró *in vacuo* y el residuo formó un azeótropo con heptano para obtener 35 mg (>100% de rendimiento) del compuesto de título A88b como un aceite marrón claro el cual se utilizó en el próximo paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (500 MHz; $CDCl_3$) δ ppm 8,24 (dd, *J*=9,08; 4,04 Hz; 1 H) 7,47 (dd, *J*=11,22; 9,23 Hz; 1 H) 5,16 (spt, *J*=6,84 Hz; 1 H) 2,58 - 2,67 (m, 3 H) 1,77 - 1,83 (m, 1 H) 1,69 - 1,76 (m, 6 H) 1,41 - 1,47 (m, 6 H). LC-MS: pureza 86% (UV), t_R 2,29 min m/z $[M+H]^+$ 336,40 (MET/CR/1278).



77

1219

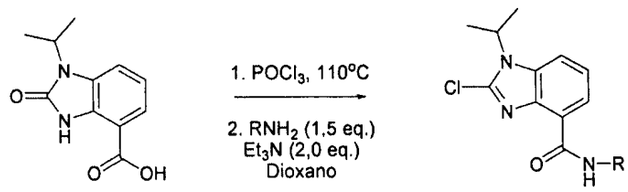
[0800] Los compuestos **1219** y **1220** se prepararon usando el mismo método de preparación del compuesto **1201** descrito en la sección 2.39 anteriormente, utilizando los compuestos precursores **A88a** y **A88b**, respectivamente. El compuesto **1219** rindió 13 mg (32%) como un sólido blanco luego de someterse a cromatografía flash de columna. RMN ^{1}H (500 MHz; $CDCl_3$) δ ppm 10,00 (br. s., 1 H) 7,12 - 7,21 (m, 1 H) 6,98 (dd, J=11,22; 8,93 Hz; 1 H) 6,77 (br. s., 1 H) 5,90 (br. s., 1 H) 5,75 (q, J=9,05 Hz; 1 H) 4,96 - 5,14 (m, 2 H) 4,50 - 4,62 (m, 2 H) 4,26 - 4,36 (m, 1 H) 4,03 - 4,24 (m, 1 H) 3,19 (spt, J=6,71 Hz; 1 H) 2,88 (s, 6 H) 2,79 - 2,86 (m, 1 H) 2,66 - 2,76 (m, 1 H) 2,52 - 2,62 (m, 1 H) 2,48 (s, 3 H) 2,25 (q, J=8,80 Hz; 1 H) 1,86 - 1,95 (m, 2 H) 1,73 - 1,84 (m, 2 H) 1,58 - 1,69 (m, 1 H) 1,52 (d, J=6,87 Hz; 6 H) 1,46 - 1,50 (m, 2 H) 1,37 - 1,43 (m, 6 H) 1,36 (br. s., 9 H) 1,17 - 1,33 (m, 5 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 5,13 min m/z $[M+H]^+$ 887,65 (MET/CR/1416).



1220

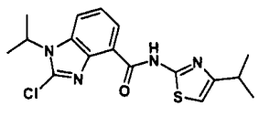
[0801] El compuesto **1220** rindió 13 mg (62%) como un sólido blanco luego de someterse a cromatografía flash de columna. RMN ^{1}H (500 MHz; $CDCl_3$) δ ppm 9,89 (br. s., 1 H) 7,21 (dd, J=8,62; 3,89 Hz; 1 H) 6,97 (dd, J=10,83; 9,00 Hz; 1 H) 6,74 (br. s., 1 H) 5,98 (br. s., 1 H) 5,70 - 5,80 (m, 1 H) 4,98 - 5,08 (m, 2 H) 4,45 - 4,62 (m, 3 H) 4,24 - 4,33 (m, 1 H) 3,98 (dd, J=11,67; 2,67 Hz; 1 H) 2,94 - 3,03 (m, 1 H) 2,87 (s, 6 H) 2,73 - 2,83 (m, 1 H) 2,64 - 2,73 (m, 1 H) 2,51 - 2,63 (m, 1 H) 2,41 (s, 3 H) 2,24 (q, J=7,99 Hz; 1 H) 1,83 - 1,95 (m, 2 H) 1,73 - 1,83 (m, 1 H) 1,56 - 1,63 (m, 2 H) 1,50 (d, J=6,87 Hz; 6 H) 1,43 - 1,50 (m, 2 H) 1,36 (s, 9 H) 1,34 (dd, J=7,02; 1,53 Hz; 6 H) 1,19 - 1,31 (m, 4 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 5,20 min m/z $[M+H]^+$ 871,75 (MET/CR/1416).

2.43 Síntesis de los Compuestos **1221** y **1222**



A89

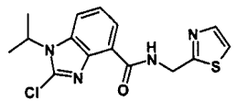
[0802] Preparación de los precursores ácido 2-Cloro-1-isopropil-benzimidazol-4-carboxílico (4-isopropil-tiazol-2-l)-amida **A89a** y ácido 2-Cloro-1-isopropil-benzimidazol-4-carboxílico (4-isopropil-tiazol-2-il-metil)-amida **A89b**:



A89a

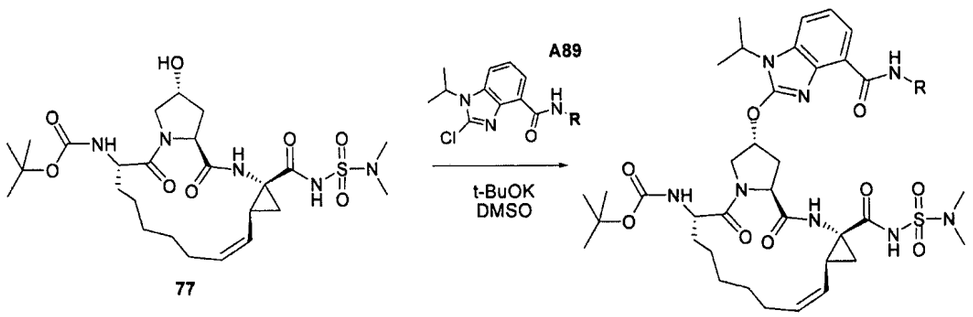
[0803] Se disolvió ácido 1-Isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-benzimidazol-4-carboxílico (100 mg; 0,454 mmol; 1.0 eq.) en oxicloruro de fósforo (2 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 15 horas. El solvente se retiró *in vacuo*. El residuo se recogió en dioxano anhidro (2 mL) y se añadió trietilamina (0,126 mL; 0,908 mmol; 2,0 eq.) en una sola porción. Se diluyó 2-amino-4-isopropil-tiazol (72 mg; 0,476 mmol; 1,05 eq.) con dioxano anhidro (1 mL) y la solución resultante se añadió gota a gota a la mezcla de reacción y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con agua (4 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se retiró *in vacuo* para obtener 124 mg (75% de rendimiento) del compuesto **A89a** como un sólido amarillo claro. RMN ^{1}H (500 MHz; $CDCl_3$) δ ppm 12,58 (br. s., 1 H) 8,22 (d, *J*=7,78 Hz; 1 H) 7,72 (d, *J*=8,24 Hz; 1 H) 7,42 (t, *J*=8,01 Hz; 1 H) 6,58 (s, 1 H) 5,00 (spt, *J*=6,94 Hz; 1 H) 3,00 -

3,09 (m, 1 H) 1,67 - 1,73 (m, 3 H) 1,30 - 1,35 (m, 3 H) 1,17 - 1,30 (m, 6 H). LC-MS: pureza 60% (UV), t_R 2,56 min m/z $[M+H]^+$ 363,40 (MET/CR/1278).



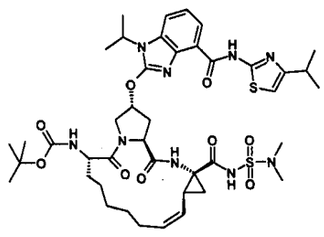
A89b

[0804] El método antes mecionado se utilizó para preparar el compuesto **A89b**, el cual rindió 95 mg (62%) como un sólido blanco luego de someterse a cromatografía flash de columna. RMN ^1H (500 MHz; $CDCl_3$) δ ppm 12,58 (br. s., 1 H) 8,22 (d, *J*=7,78 Hz; 1 H) 7,72 (d, *J*=8,24 Hz; 1 H) 7,42 (t, *J*=8,01 Hz; 1 H) 6,58 (s, 1 H) 5,00 (spt, *J*=6,94 Hz; 1 H) 3,00 - 3,09 (m, 1 H) 1,67 - 1,73 (m, 3 H) 1,30 - 1,35 (m, 3 H) 1,17 - 1,30 (m, 6 H). LC-MS: pureza 72% (UV), t_R 1,94 min m/z $[M+H]^+$ 334,95 (MET/CR/1278).



77

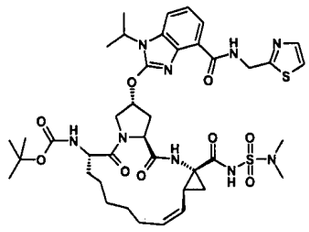
Fórmula 2G



1221

[0805] Los compuestos **1221** y **1222** se prepararon de acuerdo al método de preparación del compuesto **1201**, según se describió en la sección 2.36, utilizando los compuestos presursores **A89a** y **A89b**, respectivamente. El rendimiento del compuesto **1221** fue 26 mg (18%) como un sólido beige luego de someterse a HPLC. RMN ^1H (500 MHz; $CDCl_3$) δ ppm 12,81 (br. s., 1 H) 9,94 (br. s., 1 H) 8,11 (d, J=7,63 Hz; 1 H) 7,41 - 7,57 (m, 1 H) 7,27 - 7,32 (m, 1 H) 6,63 - 6,82 (m, 1 H) 6,46 - 6,61 (m, 1 H) 5,88 - 6,10 (m, 1 H) 5,67 - 5,84 (m, 1 H) 4,98 - 5,14 (m, 1 H) 4,81 - 4,98 (m, 1 H) 4,54 - 4,73 (m, 2 H) 4,14 - 4,30 (m, 1 H) 3,97 - 4,14 (m, 1 H) 2,95 - 3,11 (m, 1 H) 2,88 (s, 6 H) 2,75 - 2,86 (m, 2 H) 2,52 - 2,69 (m, 1 H) 2,19 - 2,32 (m, 1 H) 1,83 - 1,98 (m, 2 H) 1,72 - 1,83 (m, 1 H) 1,56 (d, J=6,71 Hz; 6 H) 1,45 - 1,53 (m, 3 H)

1,36 - 1,45 (m, 3 H) 1,33 (d, J=5,65 Hz; 6 H) 1,27 - 1,31 (m, 2 H) 1,23 (br. s., 9 H) 1,05 - 1,14 (m, 1 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 4,77 min m/z $[M+H]^+$ 998,32 (MET/CR/1426).

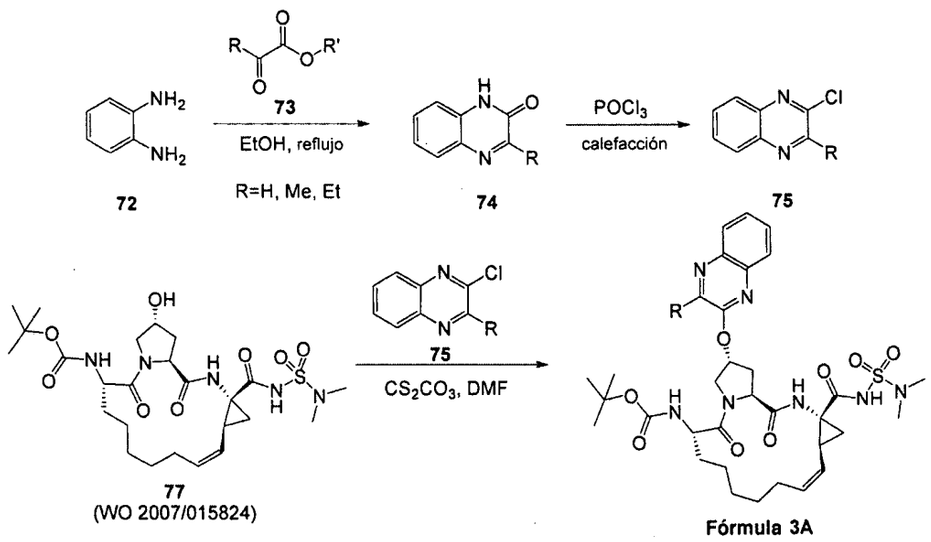


1222

[0806] El rendimiento del compuesto **1222** fue 23 mg (17%) como un sólido blanquecino luego de someterse a HPLC preparativa. RMN ^1H (500 MHz; $CDCl_3$) δ ppm 10,04 - 10,41 (m, 2 H) 8,07 (d, J=7,78 Hz; 1 H) 7,77 - 7,87 (m, 1 H) 7,38 - 7,46 (m, 2 H) 7,22 - 7,27 (m, 1 H) 6,79 - 6,97 (m, 1 H) 5,81 - 5,92 (m, 1 H) 5,75 (q, J=9,10 Hz; 1 H) 5,25 (dd, J=15,72; 6,10 Hz; 1 H) 4,96 - 5,12 (m, 3 H) 4,49 - 4,68 (m, 3 H) 4,24 - 4,34 (m, 1 H) 3,94 - 4,23 (m, 1 H) 2,90 (s, 6 H) 2,74 - 2,83 (m, 1 H) 2,64 - 2,74 (m, 1 H) 2,48 - 2,62 (m, 1 H) 2,25 (q, J=8,85 Hz; 1 H) 1,86 - 1,97 (m, 3 H) 1,77 - 1,85 (m, 1 H) 1,53 (dd, J=6,79; 2,98 Hz; 6 H) 1,45 - 1,51 (m, 3 H) 1,38 - 1,44 (m, 2 H) 1,34 (s, 9 H) 1,24 - 1,31 (m, 1 H) 1,19 - 1,23 (m, 1 H). LC-MS: pureza 98% (UV), t_R 3,96 min m/z $[M+H]^+$ 870,29 (MET/CR/1426).

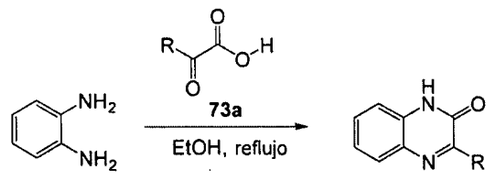
Ejemplo 3: Análogos de la Quinoxalina

Esquema 3A



3.1 Síntesis del Compuesto Precursor **74**

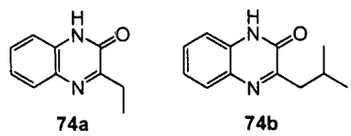
Método A: A partir de ácido



72 74

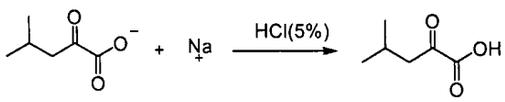
[0807] Se sometió a reflujo a una mezcla de o-fenilenediamina **72** (1 eq.) y ácido **73a** (1 eq.) en etanol durante 16 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Se recogió el precipitado formado durante este tiempo y se lavó con etanol para obtener el compuesto **74** como un sólido.

[0808] El siguiente presursor se preparó usando el Método A:



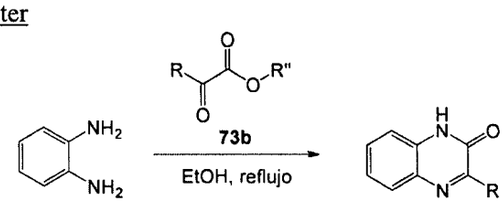
74a **74b**

[0809] Para el compuesto **74b**, el ácido 4-metil-2-oxopentanoico se convierte a partir de la sal sódica.



[0810] Se añadió cuidadosamente HCl acuoso (5%) a una solución de sal sódica de ácido 4-metil-2-oxopentanoico (370 mg; 2,43 mmol) en 3 mL de agua, se ajustó el pH a 6. La mezcla se extrajo mediante acetato de etilo (20 mL × 3), se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el solvente bajo presión reducida para obtener el ácido (250 mg, 79%), este se usa directamente en el próximo paso.

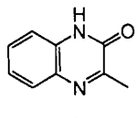
Método B: a partir de éster



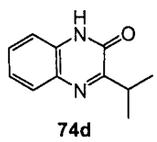
72 R=Me, Et 74

[0811] Una mezcla de o-fenilenediamina **72** (1 eq.) y éster **73b** (1 eq.) en etanol se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Luego que se consumió el material inicial, se recogió el precipitado formado durante este tiempo y se lavó con etanol para obtener el intermedio **74** como un sólido.

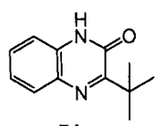
[0812] El siguiente precursor se preparó utilizando el Método B:



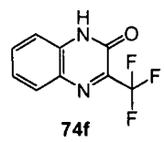
74c



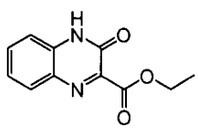
74d



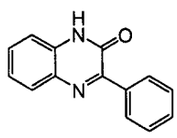
74e



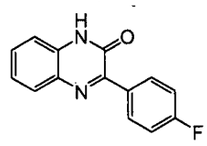
74f



74g

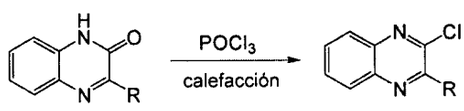


74h



74i

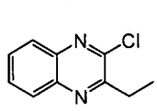
3.2 Síntesis del Compuesto Precursor **75**



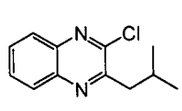
74 **75**

[0813] Una mezcla del compuesto **74** y $POCl_3$ se calentó a reflujo a 120°C. Luego que se consumió el material, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y entonces se recogió con agua helada. La capa acuosa se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. El $NaHCO_3$ se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se retiró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando un gradiente PE: EA = 10:1 como eluente para obtener el compuesto **75**

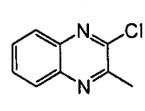
[0814] Se adoptó este método para preparar los siguientes cloruros **75**:



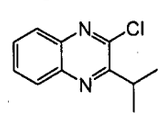
75a



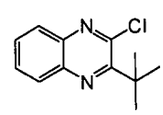
75b



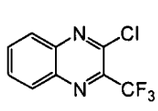
75c



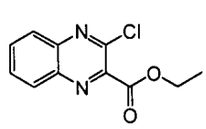
75d



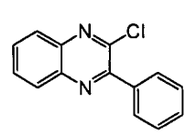
75e



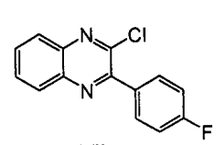
75f



75g

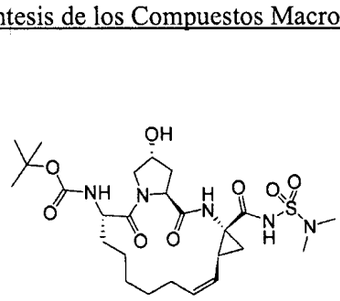


75h

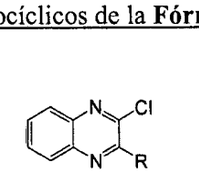


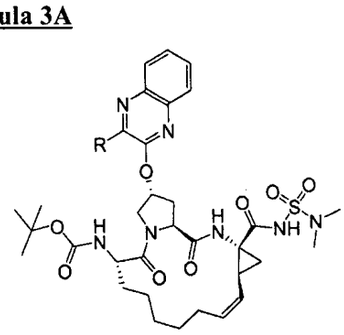
75i

3.3 Síntesis de los Compuestos Macrocíclicos de la **Fórmula 3A**



77
(WO 2007/015824)



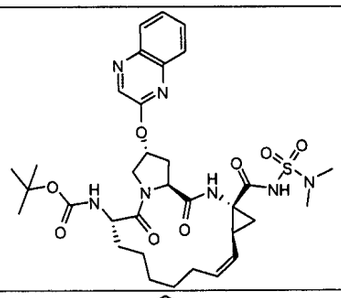
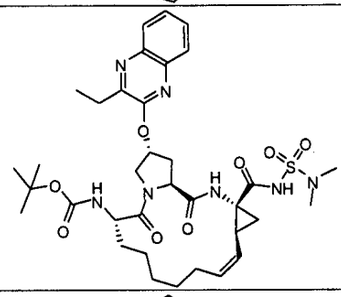
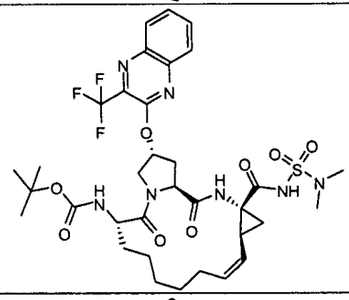
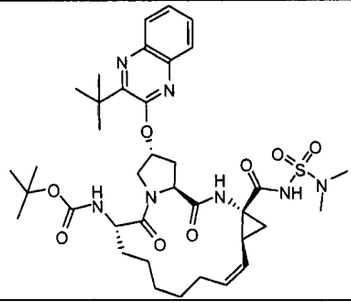


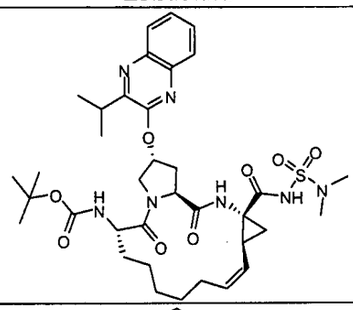
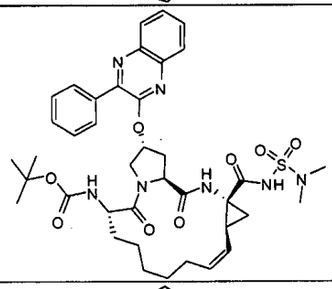
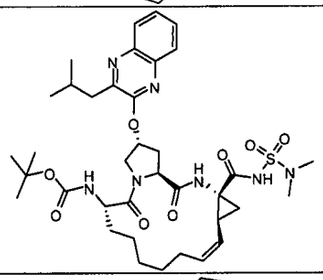
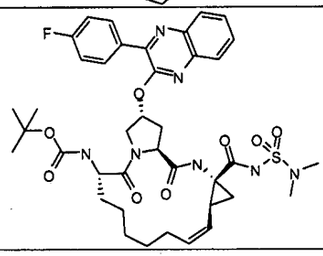
Fórmula 3A

[0815] Se cargó un matraz con el compuesto **77** (1 eq.) y DMF. La mezcla se purgó tres veces con nitrógeno. Se añadió carbonato de cesio (6 eq.) y se siguió agitando por 10 minutos a temperatura ambiente. Luego de esto, se añadió el compuesto **75** (1,3 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 60~70 °C durante 12 horas. Luego que se consumió el material, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua, la mezcla se acidificó con HCl acuoso (1N) hasta un pH = 5 a 6, y se extrajo entonces con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se retiró. El residuo se purificó con HPLC preparativa para obtener el compuesto del título.

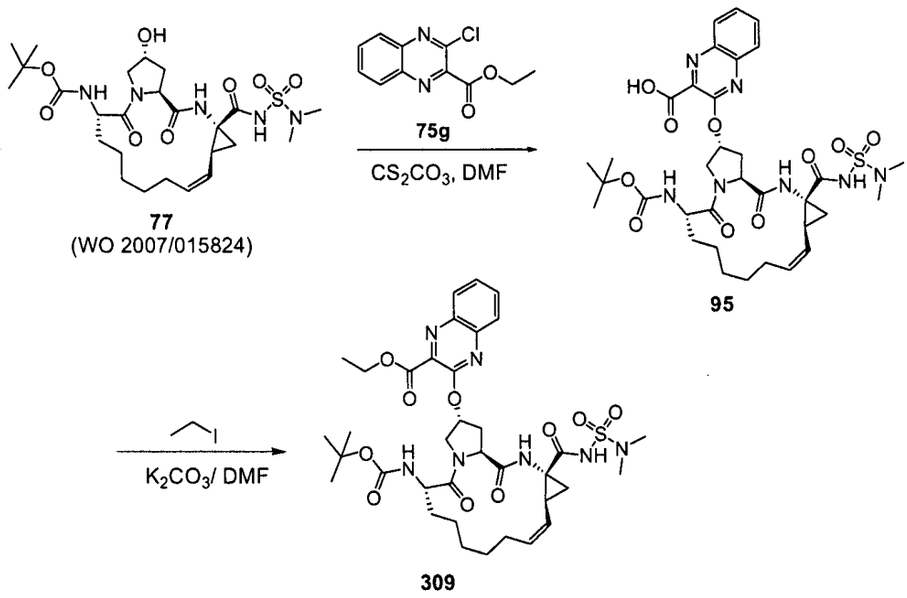
[0816] Se adoptó este método para preparar los compuestos **301-308**.

Tabla 12. Compuestos preparados usando el **Esquema 3A**.

Compuesto	Estructura	Rendimiento
301		64,2 mg, 29%, MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 700,1
302		5,3 mg, 11%, MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 728,2
303		8,8 mg, 13%, MS (ESI) m / z $(M+Na)^+$ 790,1
304		7,6 mg, 12%, MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 756,2

Compuesto	Estructura	Rendimiento
305		71,1 mg, 22%, MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 742,2
306		9,1 mg, 14%, MS (ESI) m / z $(M+Na)^+$ 798,2
307		9,7 mg, 15%, MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 755,9
308		9,9 mg, 14%, MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 794,0

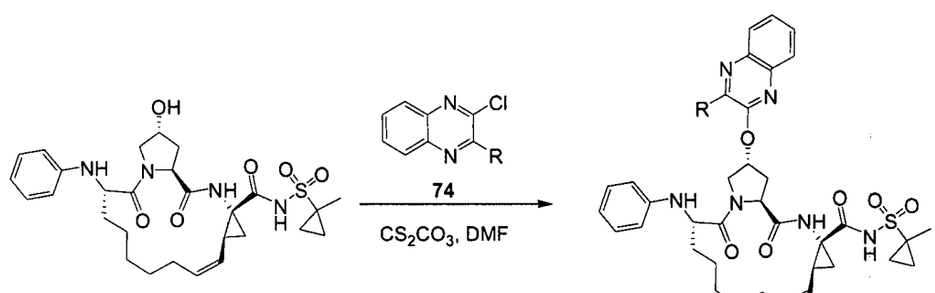
3.4 Síntesis del compuesto **309**



[0817] A una solución del compuesto **95** (20 mg, 0,0269 mmol) en 0,5 ml de DMF se agregó K_2CO_3 (3.7 mg, 0,0269 mmol) y iodoetano (4 mg, 0,0269 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h y la reacción se monitoreó por medio de LCMS. Cuando se completó la reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, secaron sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó bajo presión reducida, el producto crudo se purificó por medio de HPLC preparatoria para obtener el compuesto **309**. 8,4 mg, 40,6%. MS (ESI) m / z $(M+Na)^+$ 794,2.

3.5 Síntesis de los compuestos macrocíclicos de la Fórmula **3B**

Esquema 3B

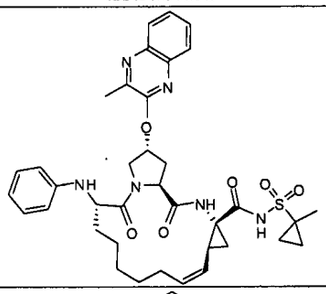
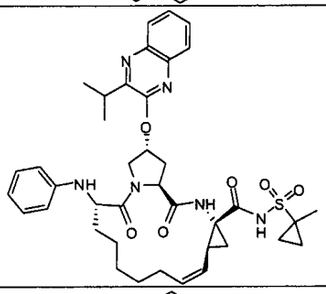
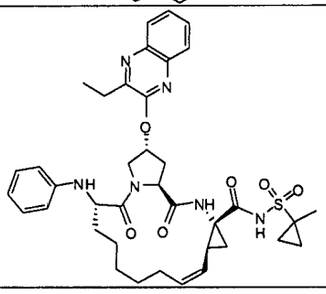


[0818] El compuesto **19** se sintetizó de acuerdo con el Esquema **2A**. En un matraz se colocaron el compuesto **19** (1 eq.), Cs_2CO_3 (6,0 eq.) y DMF (2 ml). La mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 20 min. Se agregó el compuesto **74** (1,2 eq., 73 mg, 0,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas. El análisis por LCMS muestra que se completó la reacción, la reacción se desactivó con agua helada, se acidificó con HCl acuoso (1N) hasta un pH=5-6, se extrajo con EtOAc, secó sobre sulfato de sodio, se concentró para

producir el producto crudo de la **Fórmula 3B** y se purificó con HPLC preparatoria para producir el producto deseado.

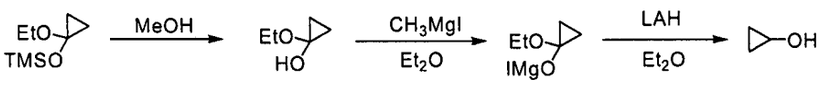
[0819] Este método se adoptó para la preparación de los compuestos **310-312**.

Tabla 13. Los compuestos se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 3.5.

Compuesto	Estructura	Rendimiento
310		121,8 mg, 51%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 701,1
311		5,2 mg, 13%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 729,3
312		6,7 mg, 13%. MS (ESI) m / z $(M+Na)^+$ 715,0

Ejemplo 4

4.1 Síntesis del precursor del compuesto **82**

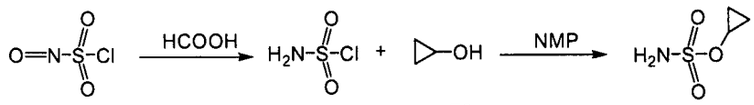


79

[0820] Una solución de 1-etoxi1-trimetilsiloxiclopropano (17,4 g, 0,1 mol) en 150 ml de metanol se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. El solvente se eliminó lentamente a temperatura ambiente en un evaporador rotatorio y una destilación de paso corto produjo el 1-etoxiciclopropanol puro (5,5 g, 54%).

[0821] A una solución de 1-etoxiciclopropanol (2 g, 20 mmol) en dietil éter anhidro (40 ml) se agregó una solución de ioduro de metilmagnesio (3,0 M en dietil éter, 6,7 ml, 20 mmol) a 0 °C con un baño helado. Se desarrolló un gas, supuestamente metano, mientras se

formó una suspensión blanca. A la suspensión agitada se agregó hidruro de litio-aluminio (1,14 g, 30 mmol) en porciones. Después de terminar la adición, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente (30 min) y luego se mantuvo bajo reflujo durante 2 h con un baño de aceite. Luego se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se hidrolizó por medio de la adición de sulfato de sodio húmedo. Separó la capa de éter, se lavó con agua (1 ml), secó sobre sulfato de sodio, se destiló el éter y se obtuvo el residuo en forma de un aceite incoloro (compuesto **79**), el cual se usó directamente se usó directamente en el próximo paso. RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ3,43 (m, 1 H), 2.38 (s, 1 H), 0,50 (m, 4 H).

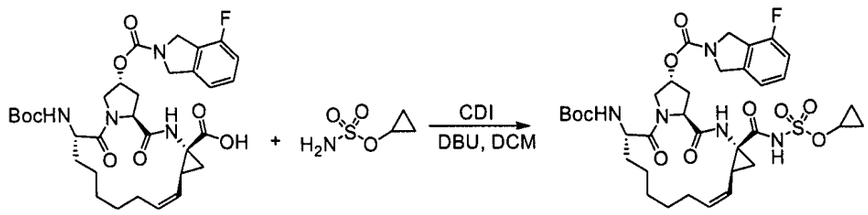


80 **81** **79** **82**

[0822] Un matraz con isocianato de clorosulfonilo **80** (1,8 ml) se enfrió hasta 0°C, se agregó ácido fórmico (0,77 ml) gota a gota bajo agitación rápida observándose la evolución de un gas. Al terminar la adición del ácido fórmico, la reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente; la mezcla (compuesto **81**) se agitó a esta temperatura durante 2 horas.

[0823] A la mezcla de reacción del compuesto **81** se agregó el compuesto **79** en 5 ml de NMP a 0°C; la mezcla de reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente; después de 3 horas de agitación, la mezcla de reacción se vertió en salmuera helada; luego se extrajo con EtOAc; la capa orgánica separó, se lavó con salmuera y secó sobre Na_2SO_4 anhidro; el solvente se eliminó bajo presión reducida y la solución marrón (400 mg) del compuesto **82** se usó directamente en el próximo paso.

4.2 Síntesis del compuesto macrocíclico **401**



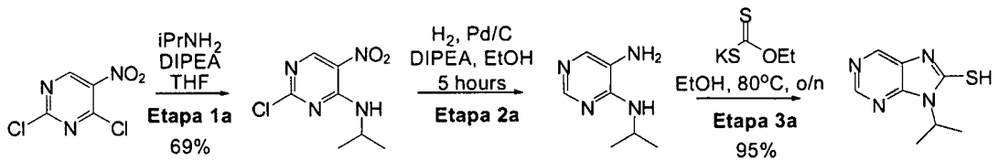
83 (WO 2007/015824) **82** **401**

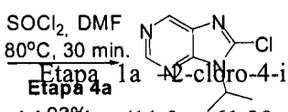
[0824] El compuesto **83** se obtuvo de acuerdo con los métodos descritos en la publicación de PCT N° WO 2007/015824, la cual se incorpora en su totalidad a la presente como referencia. A una solución del compuesto **83** (400 mg, 0,64 mmol.) en diclorometano anhidro (20 ml) se agregó CDI (415,2 mg, 2.56 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40-50°C durante 4 h, luego se agregaron el compuesto **82** (400 mg) y DBU (0,39mL, 2.55 mmol); la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente otras 12 h y la reacción se monitoreó por medio de LCMS. Cuando se completó la reacción, el solvente se eliminó y el crudo se purificó

por medio de HPLC preparatoria para producir el compuesto **401** en forma de un sólido blanco. (25mg, 5,0%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 769,8,

Ejemplo 5: Análogos de la pirina

5.1 Síntesis del precursor del compuesto 8-Cloro-9-isopropil-purina





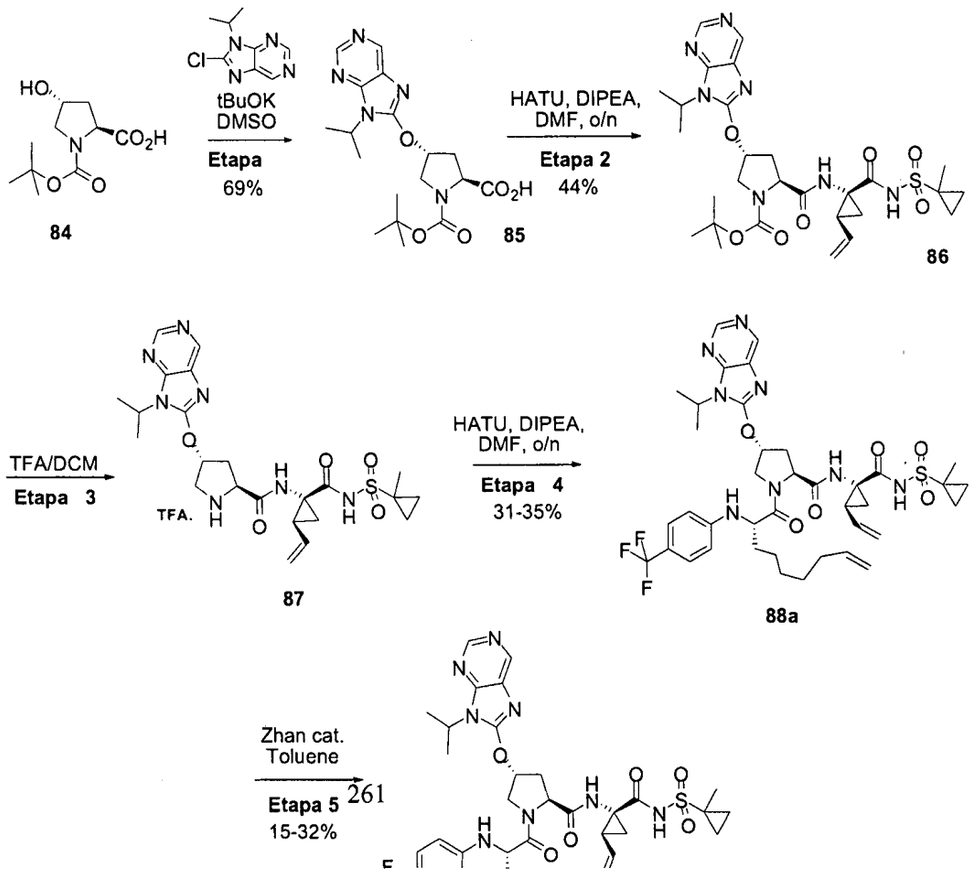
[0825] Etapa 1a – 2-cloro-4-isopropilamino-5-nitro-pirimidina: Se agregaron 2,4-dicloro-5-nitro-pirimidina (11,9 g, 61,30 mmol, 1,0 eq.) y tetrahidrofurano (180 ml) en un balón de destilación de 500 ml colocado en un baño de agua helada. Se agregó diisopropiletilamina (75 ml, 0,429 mol, 7,0 eq.) en porciones. Se diluyó isopropilamina (5,22 ml, 61,30 mmol, 1,0 eq.) con tetrahidrofurano (35 ml). La solución se agregó gota a gota, durante 15 minutos, a la mezcla de reacción. Se siguió agitando durante otros 5 minutos y se verificó por medio de LCMS para mostrar si la reacción estaba completa. Se filtró la mezcla de reacción y se eliminó el solvente bajo vacío. Se extrajo el residuo en acetato de etilo (130 ml) y la fase orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso al 10% (2 × 55 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el solvente bajo vacío para producir un aceite oscuro (12.9 g). El aceite se purificó por medio de cromatografía flash usando un gradiente heptanos:acetato de etilo (desde heptanos puros hasta acetato de etilo al 10% en heptanos). Después de combinar las fracciones relevantes y eliminar el solvente bajo vacío, 8,37 g (69%) el compuesto base se aisló en forma de un aceite amarillo. RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,03 (s, 1 H) 8,24 (br. s., 1 H) 4,43 - 4,64 (m, 1 H) 1,34 (d, *J*=6,55 Hz, 6 H). LC-MS: pureza 99% (UV), *m/z* $[M+H]^+$ 216,90, 1,90 min (MET/CR/1278).

[0826] Etapa 2a – 4-isopropilamino-5-amino-pirimidina: se diluyó 2-cloro-4-isopropilamino-5-nitro-pirimidina (6,28 g, 29,0 mmol, 1,0 eq.) en etanol (200 ml) en un balón de destilación de 500 ml equipado con un pico de 3 vías. Se agregó diisopropiletilamina (30,3 ml, 174,0 mmol, 6,0 eq.) gota a gota. Se agregó Pd/C 10% (50% humedad, 1,25 g, catalizador 10 %/p) en una sola porción. La mezcla de reacción se desgasificó con un ciclo de nitrógeno/vacío (3 veces), luego se enjuagó con gas hidrógeno. Entonces se agitó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de gas hidrógeno durante 15 horas. Se eliminó el catalizador por filtración y el filtrado filtración y el filtrado se usó directamente en la Etapa 3a. LC-MS: pureza 83% (UV), *m/z* $[M+H]^+$ 153.00; 1,32 min (MET/CR/1278).

[0827] Etapa 3a – 8-tio-9-isopropil-purina: al filtrado de etanol de la Etapa 2a se agregó etilxantato de potasio (9,30 g, 58 mmol, 2.0 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 15 horas, momento para el cual el análisis por LCMS mostró que la reacción estaba completa. Se filtró la mezcla de reacción y se eliminó el solvente bajo vacío. Se agregó agua (100 ml) y ácido clorhídrico 1M hasta un pH=4. La solución se extrajo con cloroformo/metanol (7:3, 2 × 300 ml) y se eliminó el solvente bajo vacío para producir 5,35 g (95%) del compuesto base en forma de un sólido de color marrón pálido que se usó en el próximo paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,85 (s, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 5,40 (spt, *J*=6,94 Hz, 1 H) 2,26 – 3,08 (m, 1 H) 1,69 (d, *J*=6,87 Hz, 6 H). LC-MS: pureza 92% (UV), *m/z* $[M+H]^+$ 194,90, 1,52 min (MET/CR/1278).

[0828] Etapa 4a – 8-cloro-9-isopropil-purina: se colocaron 8-tio-9-isopropil-purina (420 mg, 2.61 mmol, 1,0 eq.), cloruro de tianilo (3 ml) y *N,N*-dimetilformamida (0,2 ml) en un matraz de 10 ml. La mezcla de reacción se calentó a (80°C) durante 30 minutos. El solvente se eliminó bajo vacío y el residuo formó azeótropos dos veces con tolueno (10 ml) para producir 391 mg (92%, corregido para contenidos del solvente) del compuesto base en forma de un sólido de color beige. El compuesto se usó en la Etapa siguiente sin purificación adicional. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) ppm 8,73 (s, 1 H) 8,47 (br. s., 1 H) 4,80 (spt, *J*=6,88 Hz, 1 H) 1,62 (d, *J*=7,02 Hz, 6 H). LC-MS: pureza 73% (UV), *m/z* $[M+H]^+$ 196,90, 1,51 min (MET/CR/1278).

5.2 Síntesis de los compuestos macrocíclicos **501**, **502** y **503**



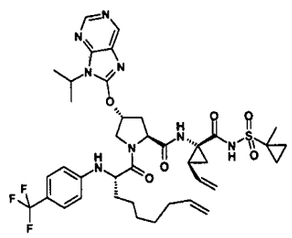
[0829] Etapa 1 – (*2S,4R*)-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-(9-isopropil-purina-2-oxi)-prolina (85): se colocaron (*2S,4R*)-1-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-4-hidroxi-prolina (**84**) (500 mg, 2,17 mmol, 1,0 eq.) y dimetilsulfoxido (7,5 ml) en un balón de destilación de 25 ml. Se agregó *tert*-butóxido de potasio (509 mg, 4,54 mmol, 2.1 eq.) en porciones durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una hora más a temperatura ambiente. Se agregó 8-cloro-9-isopropil-purina (425 mg, 2,17 mmol, 1,0 eq.) en porciones se siguió agitando a 50°C durante 15 horas, momento para el cual el análisis por LXMC de la mezcla de reacción mostró ~35% (UV) de la cloropurina restante. Se agregó *tert*-butóxido de potasio (242 mg, 2,17 mmol, 1,0 eq.) y se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante otras 15 horas. El análisis por LCMS de la mezcla de reacción mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (7 ml) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y agua (4 ml). Se acidificó la fase acuosa hasta un pH=3 con ácido clorhídrico 1M y se extrajo con acetato de etilo (3 × 8 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se eliminó el solvente bajo vacío para producir 910 mg (69%, 583 mg corregido para el contenido de solvente) del compuesto base **85** en forma de goma pegajosa que contenía sulfóxido de dimetilo (36% p/p por RMN ^{1}H). El producto se utilizó en el próximo paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,82 (s, 1 H) 8,78 (br. s., 1 H) 5,76 (br. s., 1 H) 4,88 (dt, *J*=13.66; 6,75 Hz, 1 H) 4,42 - 4,66 (m, 1 H) 3,81 – 3,96 (m, 1 H) 2,65 – 2,85 (m, 1 H) 2,48 – 2,65 (m, 1 H) 1,57 (d, *J*=6,87 Hz, 6 H) 1,53 (d, *J*=7,32 Hz, 1 H) 1,45 (d, *J*=7,17 Hz, 9 H) 1,35 - 1,43 (m, 1 H). LC-MS: pureza 100% (UV), m/z $[M+H]^+$ 392,10, 1,62 min (MET/CR/1981).

[0830] Etapa 2 – El compuesto **86**: (*2S,4R*)-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-(9-isopropil-purina-2-oxi)-prolina (**85**) (582 mg, 1,49 mmol, 1,0 eq.) y *N,N*-dimetilformamida (12 ml) se colocaron en a un balón de destilación de 50 ml bajo nitrógeno. Se agregaron HATU (737 mg, 1,94 mmol, 1,3 eq.) y diisopropiletilamina (1,6 ml, 8,93 mmol, 6,0 eq.) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 30 minutos. Se agregó gota a gota sal de clorhidrato de (*1R,2S*)-1-amino-2-vinil-ciclopropano-1-carbonil(1'-metil)ciclopropano-sulfonamida (364 mg, 1,49 mmol, 1,0 eq.), disuelta previamente en *N,N*-dimetilformamida (6 ml), durante 15 minutos a 0°C y se siguió agitando durante 21 horas a temperatura ambiente. El monitoreo del grado de la reacción por medio de LCMS mostró un consumo casi completo del material de partida. El solvente se eliminó bajo vacío y el residuo se separó entre agua (60 ml) y acetato de etilo (60 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua (60 ml) y salmuera (60 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el solvente bajo vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía flash, usando un

gradiente metanol/diclorometano (desde diclorometano puro hasta metanol al 2% en diclorometano). Después de combinar las fracciones relevantes y eliminar el solvente, 406,0 mg (44%) del compuesto base **86** se aislaron en forma de un aceite marrón. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,83 (br. s., 1 H) 8,68 (s, 1 H) 8,64 (br. s., 1 H) 8,03 (s, 1 H) 5,54 - 5,70 (m, 2 H) 4,95 - 5,04 (m, 1 H) 4,75 (dt, *J*=13.66; 6,75 Hz, 1 H) 4,30 (t, *J*=8,01 Hz, 1 H) 3,69 – 3,90 (m, 1 H) 2,36 – 2,55 (m, 2 H) 2,08 – 2,16 (m, 1 H) 1,73 - 1,89 (m, 1 H) 1,51 - 1,58 (m, 1 H) 1,48 (br. s., 1 H) 1,44 (dd, *J*=6,71; 2.75 Hz, 6 H) 1,40 (s, 3 H) 1,36 (d, *J*=5,34 Hz, 12 H) 0,67 - 0,83 (m, 2 H). LC-MS: pureza 84% (UV), m/z $[M+H]^+$ 618,15; 1,71 min (MET/CR/1981).

[0831] Etapa 3 – Compuesto **87**: se colocaron el compuesto intermedio **86** (406 mg, 0,657 mmol, 1,0 eq.) de la Etapa 2 y diclorometano (13 ml) en un balón de destilación de 50 ml y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. Se agregó ácido trifluoroacético (2,3 ml) gota a gota durante 5 minutos y la mezcla de reacción anaranjada oscura se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por LCMS el consumo completo del material de partida. El solvente se eliminó bajo vacío y el residuo se secó otra vez bajo alto vacío durante 4 horas para producir 420 mg (100%) del compuesto base **87** en forma de un sólido marrón. El producto se usó en el próximo paso sin purificación adicional. LC-MS: pureza 89% (UV), m/z $[M+H]^+$ 518,05; 1,28 min (MET/CR/1278).

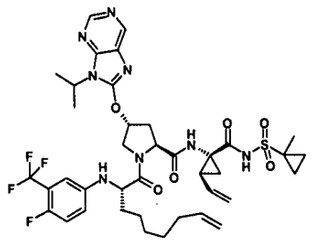
[0832] Etapa 4 – Síntesis de los intermedios **88a**, **88b** y **88c**:



88a

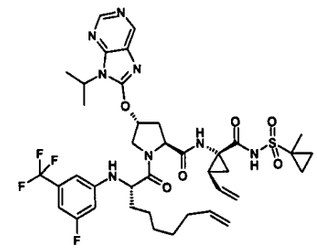
[0833] El compuesto intermedio **87** de la Etapa 3 (sal de TFA, 127 mg, 0,202 mmol, 1,0 eq.) y *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se colocaron en un balón de destilación de10 ml bajo nitrógeno. Se agregaron HATU (100 mg, 0,263 mmol, 1,3 eq.) 7 diisopropiletilamina (0,211 ml, 1,212 mmol, 6,0 eq.) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 15 minutos. Se agregó ácido (*2S*)-2-(4-trifluorometilfenilamino)-non-8-enoico (64 mg, 0,202 mmol, 1,0 eq.) en una sola porción y se siguió agitando a temperatura ambiente durante otras 15 horas. El solvente se eliminó bajo vacío y el residuo se separó entre acetato de etilo (6 ml) y agua (6 ml). La fase orgánica se lavó otra vez con agua (2 × 3 ml) y salmuera (6 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró hasta secar. El residuo se purificó por medio de cromatografía flash, usando acetato de etilo como eluyente. Después de combinar las fracciones relevantes, el solvente se eliminó bajo vacío para producir 58 mg (35%) del compuesto base **88a** en forma de un aceite amarillo. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,05 (br. s., 1 H) 8,75 -

8,86 (m, 2 H) 6,54 (d, *J*=8,39 Hz, 2 H) 5,90 (br. s., 1 H) 5,67 - 5,83 (m, 2 H) 5,24 (d, *J*=16,94 Hz, 1 H) 5,12 (d, *J*=10,38 Hz, 1 H) 4,98 (dd, *J*=17,09; 1,37 Hz, 1 H) 4,92 (d, *J*=10,22 Hz, 1 H) 4,83 (m, *J*=13.73; 6,87; 6,87; 6,87; 6,87 Hz, 1 H) 4,49 (t, *J*=8,09 Hz, 1 H) 4,14 - 4,23 (m, 2 H) 4,16 (br. s., 1 H) 4,07 - 4,11 (m, 1 H) 2,55 – 2,70 (m, 2 H) 2,09 (q, *J*=8,80 Hz, 1 H) 1,96 – 2,04 (m, 3 H) 1,73 - 1,87 (m, 2 H) 1,62 - 1,74 (m, 3 H) 1,51 - 1,58 (m, 3 H) 1,50 (d, *J*=7,32 Hz, 6 H) 1,41 - 1,47 (m, 3 H) 1,29 - 1,41 (m, 6 H) 0,91 (d, *J*=3.36 Hz, 1 H) 0,80 - 0,88 (m, 1 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 2.18 min m/z $[M+H]^+$ 815,35 (MET/CR/1981).



88b

[0834] El compuesto **88b** se preparó tal como se describe para el compuesto **88a** a partir del compuesto **87** (207 mg, 0,328 mmol). Se obtuvo el compuesto **88b,** 98 mg (36%) en forma de un aceite amarillo. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,10 (s, 1 H) 8,81 (d, *J*=17,70 Hz, 2 H) 7,00 - 7,15 (m, 1 H) 6,91 (t, *J*=9,31 Hz, 1 H) 6,70 - 6,77 (m, 1 H) 6,68 (dd, *J*=5,34; 2,90 Hz, 1 H) 5,90 (br. s., 1 H) 5,71 - 5,86 (m, 2 H) 5,24 (d, *J*=17,09 Hz, 1 H) 5,14 (d, *J*=10,38 Hz, 1 H) 4,99 (d, *J*=17,09 Hz, 1 H) 4,94 (d, *J*=10,07 Hz, 1 H) 4,76 - 4,86 (m, 1 H) 4,74 (br. s., 1 H) 4,42 (t, *J*=8,32 Hz, 1 H) 4,08 - 4,13 (m, 2 H) 4,06 (d, *J*=5,65 Hz, 1 H) 2.64 (d, *J*=7,17 Hz, 2 H) 2,06 – 2,11 (m, 2 H) 2,01 – 2,05 (m, 2 H) 1,72 - 1,85 (m, 3 H) 1,70 (br. s., 2 H) 1,58 (d, *J*=7,63 Hz, 1 H) 1,53 (d, *J*=6,87 Hz, 3 H) 1,48 - 1,51 (m, 6 H) 1,43 - 1,48 (m, 2 H) 1,31 - 1,43 (m, 5 H). LC-MS: pureza 100% (UV), m/z $[M+H]^+$ 833.30, 2.64 min (MET/CR/1278).

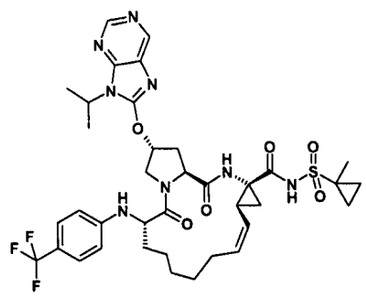


88c

[0835] El compuesto **88c** se preparó tal como se describe para el compuesto **88a** a partir del compuesto **87** (207 mg, 0,328 mmol). Se obtuvieron 84 mg (31%) del compuesto **88c** en forma de un aceite amarillo. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,97 - 10,20 (m, 1 H) 8,72 - 8,86 (m, 2 H) 7,08 - 7,41 (m, 1 H) 6,58 (br. s., 2 H) 6,33 (d, *J*=10,68 Hz, 1 H) 5,91 (d, *J*=1,98 Hz, 1 H) 5,71 - 5,84 (m, 2 H) 5,24 (d, *J*=17,09 Hz, 1 H) 5,13 (dd, *J*=10,30, 2.82 Hz, 1 H) 5,06 (d, *J*=9,31 Hz, 1 H) 4,98 (d, *J*=16,94 Hz, 1 H) 4,93 (d, *J*=10,22 Hz, 1 H) 4,81 (td, *J*=6,79, 4,12 Hz, 1 H) 4,40 - 4,50 (m, 1 H) 4,08 - 4,13 (m, 3 H) 2.55 - 2.70 (m, 2 H) 2.05 - 2.13 (m, 1 H) 1,99

- 2.04 (m, 3 H) 1,71 - 1,87 (m, 3 H) 1,68 (d, *J*=4,88 Hz, 2 H) 1,49 - 1,59 (m, 7 H) 1,49 (d, *J*=2.44 Hz, 3 H) 1,42 - 1,47 (m, 2 H) 1,29 - 1,43 (m, 5 H). LC-MS: pureza 97% (UV), m/z $[M+H]^+$ 833.25, 2.67 min (MET/CR/1278).

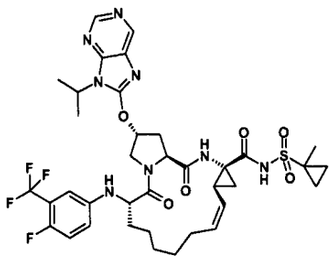
[0836] Etapa 5 – Síntesis de los compuestos **501**, **502** y **503:**



501

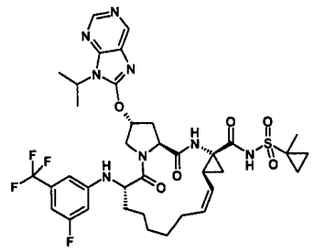
[0837] El compuesto intermedio 88a de la Etapa 4 (58 mg, 0,070 mmol, 1,0 eq.) y tolueno (9 ml, previamente desgasificado por burbujeo de nitrógeno a través del solvente durante 30 min) se colocaron en un balón de destilación de 25 ml previamente lavado con gas nitrógeno. Se agregó carbón decolorante (20 mg, ~30 %/p) y la mezcla de reacción se calentó hasta 65°C durante 25 minutos. Se eliminó el carbón por filtración y el filtrado se transfirió a un matraz de 25 ml limpio. Se agregó catalizador Zhan (0,92 mg, 2 mol%) y la mezcla de reacción se calentó a 65°C durante otros 30 minutos con burbujeo continuo de gas nitrógeno a través de la mezcla de reacción (*vía* aguja). Durante este tiempo, el color de la mezcla de reacción cambió de amarillo pálido a color pajizo (59% de conversión por medio de LCMS-UV). Se agregó otra alícuota de catalizador (0,46 mg, 1 mol%) y la mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos. Cuando el análisis por LCMS indicó que la reacción estaba casi completa (81% de conversión por LCMS-UV), la mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos. El análisis por LCMS mostró un consumo completo del material de partida. El solvente se eliminó bajo vacío.

[0838] El residuo se purificó por medio de cromatografía flash, usando acetato de etilo caliente como eluyente. Después de combinar las fracciones relevantes y eliminar el solvente, se aislaron 16 mg (29%) del compuesto base en forma de un sólido de color marrón pálido. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,12 (br. s., 1 H) 8,71 - 8,94 (m, 2 H) 7,15 (d, J=8,54 Hz, 2 H) 7,06 (br. s., 1 H) 6,49 (d, J=8,54 Hz, 2 H) 5,84 (br. s., 1 H) 5,68 - 5,80 (m, 1 H) 5,00 (t, J=9,61 Hz, 1 H) 4,78 (spt, J=6,84 Hz, 1 H) 4,59 - 4,71 (m, 2 H) 4,34 (d, J=11,90 Hz, 1 H) 4,23 - 4,31 (m, 1 H) 4,19 (dd, J=11,90, 3.66 Hz, 1 H) 2,63 – 2,79 (m, 2 H) 2,44 (br. s., 1 H) 2,27 (q, J=8,85 Hz, 1 H) 1,96 – 2,09 (m, 1 H) 1,84 - 1,96 (m, 2 H) 1,73 - 1,85 (m, 2 H) 1,65 (br. s., 3 H) 1,52 (s, 2 H) 1,50 (s, 6 H) 1,46 (d, J=10,99 Hz, 3 H) 1,43 (d, J=6,87 Hz, 5 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 4,92 min m/z $[M+H]^+$ 787,25 (MET/CR/1416).



502

[0839] El compuesto **502** se preparó tal como se describe para el compuesto **501** a partir del compuesto **88b** (98,0 mg, 0,118 mmol). Se obtuvieron 14 mg (15%) del compuesto **502** en forma de un sólido de color marrón pálido. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,14 (br. s., 1 H) 8,83 (br. s., 1 H) 7,15 (br. s., 1 H) 6,66 - 6,75 (m, 2 H) 6,56 - 6,67 (m, 1 H) 5,85 (br. s., 1 H) 5,67 - 5,78 (m, 1 H) 4,99 (t, J=9,69 Hz, 1 H) 4,72 - 4,82 (m, 1 H) 4,65 (t, J=7,32 Hz, 1 H) 4,39 (d, J=9,46 Hz, 1 H) 4,13 - 4,28 (m, 3 H) 2,60 – 2,77 (m, 2 H) 2,35 – 2,49 (m, 1 H) 2.28 (q, J=8,70 Hz, 1 H) 1,95 – 2,10 (m, 2 H) 1,79 - 1,94 (m, 3 H) 1,74 - 1,79 (m, 2 H) 1,63 - 1,74 (m, 3 H) 1,51 (d, J=6,87 Hz, 3 H) 1,49 (s, 3 H) 1,45 (d, J=6,87 Hz, 3 H) 1,37 - 1,41 (m, 1 H) 1,27 - 1,37 (m, 3 H) 0,80 - 0,86 (m, 2 H). LC-MS: pureza 97% (UV), t_R 4,96 min m/z $[M+H]^+$ 805,25 (MET/CR/1416).

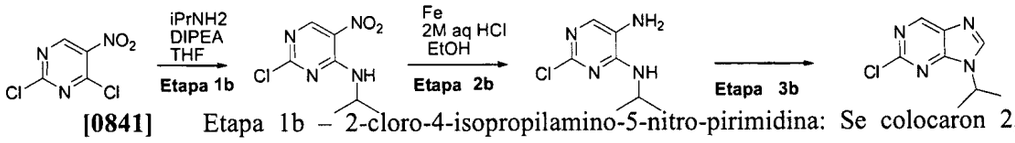


503

[0840] El compuesto **503** se preparó tal como se describe para el compuesto **501** a partir del compuesto **88c** (84,0 mg, 0,101 mmol). Se obtuvieron 26 mg (32%) del compuesto **503** en forma de un sólido de color marrón pálido. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,16 (br. s., 1 H) 8,83 (br. s., 2 H) 7,21 (s, 1 H) 6,55 (br. s., 2 H) 6,28 (d, J=10,83 Hz, 1 H) 5,86 (br. s., 1 H) 5,64 - 5,80 (m, 1 H) 4,98 (t, J=9,69 Hz, 1 H) 4,75 - 4,83 (m, 1 H) 4,74 (d, J=8,70 Hz, 1 H) 4,69 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 4,16 - 4,30 (m, 3 H) 2.71 – 2,81 (m, 1 H) 2,61 – 2,71 (m, 1 H) 2,34 – 2,50 (m, 1 H) 1,98 – 2,12 (m, 1 H) 1,84 - 1,97 (m, 2 H) 1,69 - 1,85 (m, 4 H) 1,55 - 1,58 (m, 1 H) 1,53 (d, J=6,87 Hz, 3 H) 1,49 (s, 3 H) 1,47 (d, J=6,87 Hz, 3 H) 1,38 - 1,45 (m, 3 H) 1,26 - 1,38 (m, 3 H) 0,78 - 0,87 (m, 2 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 5,09 min m/z $[M+H]^+$ 805,20 (MET/CR/1416).

5.3 Síntesis del precursor del compuesto 2-cloro-9-isopropil-purina

Formamidina
Metoxi, metanol,
reflujo



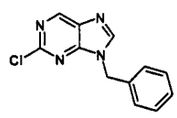
[0841] Etapa 1b – 2-cloro-4-isopropilamino-5-nitro-pirimidina: Se colocaron 2,4-dicloro-5-nitro-pirimidina (11,9 g, 61,30 mmol, 1,0 eq.) y tetrahidrofurano (180 ml) en un balón de destilación de 500 ml y se colocó en baño de agua helada. Se agregó diisopropiletilamina (75 ml, 0,429 mol, 7,0 eq.) en porciones. Se diluyó isopropilamina (5,22 ml, 61,30 mmol, 1,0 eq.) con tetrahidrofurano (35 ml). La solución se agregó gota a gota, durante 15 minutos, a la mezcla de reacción. Se siguió agitando durante otros 5 minutos y se verificó por medio de LCMS para mostrar que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se filtró y se eliminó el solvente en vacío. Se extrajo el residuo en acetato de etilo (130 ml) y la fase orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso al 10% (2 × 55 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el solvente en vacío para producir un aceite oscuro (12.9 g). El aceite se purificó por medio de cromatografía flash usando un gradiente heptanos:acetato de etilo (desde heptanos puros hasta acetato de etilo al 10% en heptanos). Después de combinar las fracciones relevantes y eliminar el solvente en vacío, 8,37 g (69%) del compuesto base se aislaron en forma de un aceite amarillo. RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,03 (s, 1 H) 8,24 (br. s., 1 H) 4,43 - 4,64 (m, 1 H) 1,34 (d, *J*=6,55 Hz, 6 H). LC-MS: pureza 99% (UV), *m/z* $[M+H]^+$ 216,90, 1,90 min (MET/CR/1278).

[0842] Etapa 2b – 2-cloro-4-isopropilamino-5-amino-pirimidina: Se colocaron 2-cloro-4-isopropilamino-5-nitro-pirimidina (1,0 g, 4,62 mmol, 1,0 eq.) y etanol (15 ml) en a un balón de destilación de 50 ml. Se agregó ácido clorhídrico 2M (15 ml) en porciones y la mezcla de reacción se enfrió encima de un baño de agua helada. Se agregó hierro (1,68 g, 30,0 mmol, 6,5 eq.) en porciones durante 5 minutos. Luego se calentó la mezcla de reacción bajo reflujo durante 30 minutos, momento para el cual la mezcla de reacción estaba completa. El polvo de hierro se eliminó por medio de filtración y se eliminó el solvente en vacío. El residuo se diluyó con diclorometano (30 ml) y la solución se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (3 × 15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el solvente en vacío para obtener 733 mg (85% de rendimiento) del compuesto base en forma de un sólido que se usó en el próximo paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,58 (s, 1 H) 4,96 (d, *J*=7,31 Hz, 1 H) 4,21 - 4,44 (m, 1 H) 3.02 (br. s., 2 H) 1,25 (d, *J*=6,55 Hz, 6 H). LC-MS: pureza 96% (UV), t_R 1,22 min m/z $[M+H]^+$ 186,90 (MET/CR/1278).

[0843] Etapa 3b – 2-cloro-9-isopropil-purina: Se disolvió 2-cloro-4-isopropilamino-5-amino-pirimidina (100 mg, 0,54 mmol, 1,0 eq.) en metoxietanol (1,5 ml). Se agregó acetato de formamidina (112 mg, 1,08 mmol, 2.0 eq.) en porciones y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se

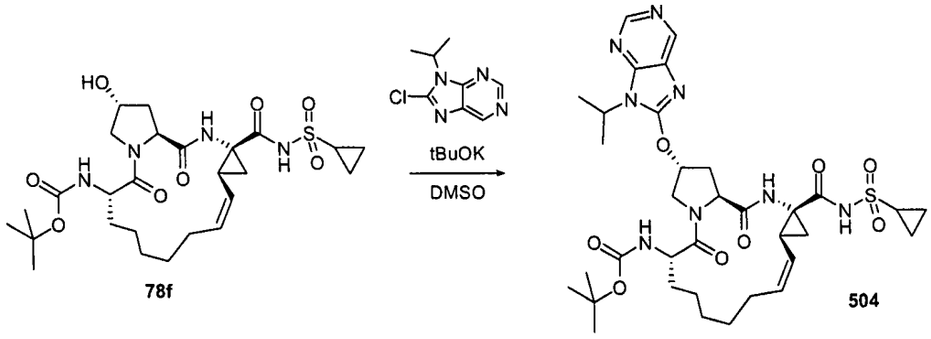
eliminó el solvente en vacío. El residuo se separó entre acetato de etilo (2 ml) y agua (2 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2 ml). Las fases orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se eliminó el solvente en vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía flash usando un gradiente acetato de etilo/heptanos para obtener 76 mg (72% de rendimiento) del compuesto base en forma de un sólido. RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,99 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 4,95 (spt, *J*=6,83 Hz, 1 H) 1,66 (d, *J*=6,85 Hz, 6 H). LC-MS: pureza 99% (UV), t_R 1,45 min m/z $[M+H]^+$ 196,90 (MET/CR/1278).

5.4 Síntesis del precursor del compuesto 2-cloro-9-bencil-purina



[0844] Se preparó 2-cloro-9-bencil-purina siguiendo el método descrito durante 2-cloro-9-isopropil-purina, el cual produjo 68 mg (65%) en forma de un sólido de color beige. RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,02 (s, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 7,36 - 7,45 (m, 3 H) 7,29 - 7,37 (m, 2 H) 5,44 (s, 2 H). LC-MS: pureza 99% (UV), t_R 1,73 min m/z $[M+H]^+$ 244,95 (MET/CR/1278).

5.5 Síntesis de los compuestos **504**, **505** y **506**

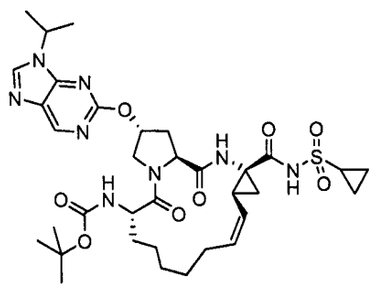


78f

504

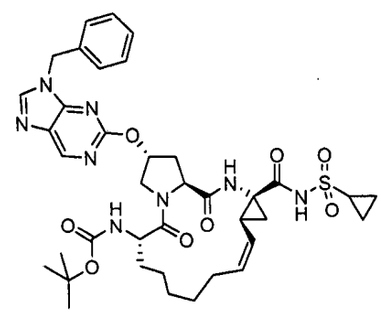
[0845] Se llevaron el precursor macrocíclico **78f** (260 mg, 0,458 mmol, 1,0 eq.), 8-cloro-9-isopropil-purina (90 mg, 0,458 mmol, 1 eq.) y dimetilsulfoxido anhidro (5 ml) a un balón de destilación de10 ml. Se agregó *tert*-butóxido de potasio (334 mg, 1,83 mmol, 4,0 eq.) en porciones y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas. Se agregó agua (20 ml) y la solución se neutralizó con ácido clorhídrico 2M. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 15 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se eliminó el solvente en vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía flash usando un gradiente heptano / acetato de etilo / metanol para obtener 100 mg de un aceite amarillo (50% puro por LCMS-UV).

El residuo se purificó otra vez por medio de HPLC preparatoria para producir 20,6 mg (6% de rendimiento) del compuesto **504** en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,26 (br. s., 1 H) 8,80 (d, J=5,04 Hz, 2 H) 6,91 - 7,04 (m, 1 H) 5,85 (br. s., 1 H) 5,70 - 5,78 (m, 1 H) 4,96 - 5,04 (m, 2 H) 4,83 - 4,89 (m, 1 H) 4,66 - 4,74 (m, 1 H) 4,57 - 4,64 (m, 1 H) 4,19 - 4,29 (m, 1 H) 4,00 - 4,06 (m, 1 H) 2,85 – 2,95 (m, 1 H) 2,66 – 2,78 (m, 2 H) 2,55 – 2,62 (m, 1 H) 2,27 – 2,35 (m, 1 H) 1,68 - 1,98 (m, 7 H) 1,53 - 1,60 (m, 6 H) 1,39 - 1,51 (m, 5 H) 1,27 (s, 9 H) 1,11 (br. s., 2 H) 0,88 - 0,98 (m, 1 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 4,32 min m/z $[M+H]^+$ 729,80 (MET/CR/1416).



505

[0846] El compuesto **505** se preparó siguiendo el método descrito para el compuesto **504**, el cual produjo 26 mg (13%) en forma de un sólido blanco después de HPLC preparatoria. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,27 (s, 1 H) 8,80 (s, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 5,67 (br. s., 2 H) 5,08 - 5,14 (m, 1 H) 4,86 - 4,95 (m, 1 H) 4,75 - 4,81 (m, 1 H) 4,55 - 4,61 (m, 1 H) 4,21 - 4,38 (m, 2 H) 3,92 - 4,00 (m, 1 H) 2,79 – 2,89 (m, 1 H) 2,41 – 2,61 (m, 3 H) 2,17 – 2,26 (m, 1 H) 1,74 - 1,88 (m, 3 H) 1,52 - 1,65 (m, 10 H) 1,28 - 1,46 (m, 6 H) 1,19 (s, 9 H) 1,02 - 1,11 (m, 2 H) 0,81 - 0,88 (m, 1 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 4,41 min m/z $[M+H]^+$ 729,80 (MET/CR/1416).



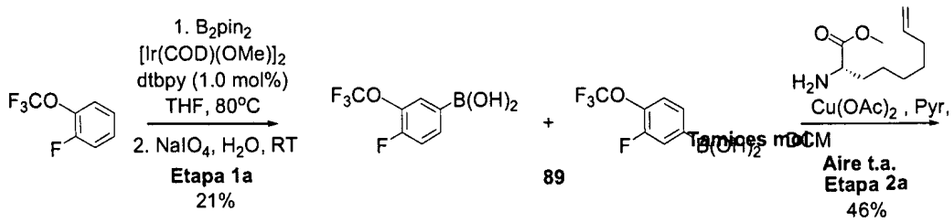
506

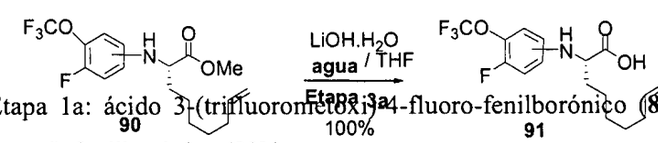
[0847] El compuesto **506** se preparó siguiendo el método descrito para el compuesto **504**, el cual produjo 49 mg (22%) en forma de un sólido blanco después de HPLC preparatoria. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,23 (s, 1 H) 8,82 (s, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,26 - 7,34 (m, 3 H) 7,20 - 7,24 (m, 2 H) 7,01 (br. s., 1 H) 5,61 - 5,69 (m, 2 H) 5,24 - 5,34 (m, 2 H) 5,03 - 5,07

(m, 1 H) 4,88 - 4,94 (m, 1 H) 4,57 (t, 1 H) 4,31 - 4,36 (m, 1 H) 4,18 - 4,24 (m, 1 H) 3.88 - 3.95 (m, 1 H) 2,81 – 2,88 (m, 1 H) 2,40 – 2,57 (m, 3 H) 2,16 – 2,25 (m, 1 H) 1,79 - 1,89 (m, 2 H) 1,38 - 1,54 (m, 4 H) 1,22 - 1,35 (m, 6 H) 1,19 (s, 9 H) 0,99 - 1,10 (m, 2 H) 0,82 - 0,90 (m, 1 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 4,54 min m/z $[M+H]^+$ 777,70 (MET/CR/1416).

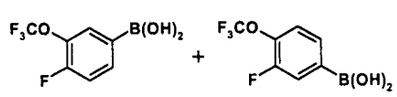
Ejemplo 6: Análogos de MMQ

6.1 Síntesis del precursor del compuesto



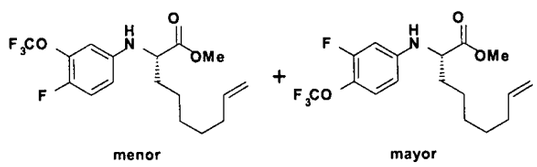


[0848] Etapa 1a: ácido 3-(trifluorometoxi)-4-fluoro-fenilborónico (**89a**) y ácido 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)-fenilborónico (**89b**)



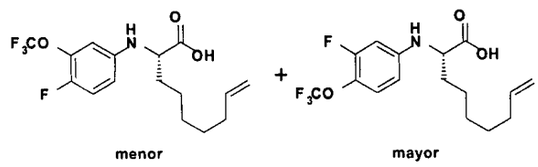
[0849] La reacción se realizó en paralelo en 4 tubos sellados usando las siguientes cantidades. 2-trifluorometilfluorobenzeno (901 mg, 5,0 mmol, 1,0 eq.), *bis*(pinacolato)diboro (1,09 g, 0,43 mmol, 0,86 eq.), metoxi(ciclooctadieno)iridio(I)dímero (17 mg, 0,025 mmol, 0,5 mol%), di-*tert*-butilpiridina (13 mg, 0,5 mmol, 10 mol%) y tetrahidrofurano (5 ml) se colocaron en un tubo sellado. La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C y se agitó durante otras 15 horas. Las cuatro mezclas de reacción se combinaron y se agregó agua (16 ml) seguida de periodato de sodio (12.8 g, 60 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 15 minutos hasta que no se observó más efervescencia. Durante este tiempo se formó una suspensión blanca; se agregó ácido clorhídrico 1M (40 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 × 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (80 ml) y salmuera (2 × 80 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se eliminó bajo vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía flash usando un gradiente heptanos:acetato de etilo (desde heptanos acetato de etilo al 40% en heptanos). Después de combinar las fracciones relevantes y eliminar el solvente se aislaron 962 mg (21%) de una mezcla de dos isómeros en forma de un sólido blancuzco (compuesto **89**) que se usó en el próximo paso sin purificación adicional. LC-MS: pureza 83% (UV), t_R 1,87 min m/z $[M+H]^+$ 223.90 (MET/CR/1278).

[0850] Etapa 2a: Éster metílico de ácido 2-[3-(trifluorometoxi)-4-fluoro-fenilamino]-non-8-enoico (**90a**) y éster metílico de ácido 2-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)-fenilamino]-non-8-enoico (**90b**):



[0851] Ester metílico de ácido 2-amino-non-8-enoico (250 mg, 1,34 mmol, 1 eq.), acetato de cobre (II) (268 mg, 1,47 mmol, 1,1 eq.), piridina (0,076 ml, 2.68 mmol, 2.0 eq.) y diclorometano (10 ml) se colocaron en un balón de destilación de 25 ml. Se agregaron tamices moleculares seguidos por una mezcla de isómeros de la Etapa 1a **89a** y **89b** (600 mg, 2.68 mmol, 2.0 eq.). La mezcla de reacción se sacudió bajo una atmósfera de airea a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se acidificó hasta un pH=1 agregando ácido clorhídrico 1M. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se eliminó el solvente bajo vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía flash usando un gradiente acetato de etilo:heptanos (desde heptanos puros hasta acetato de etilo al 3% en heptanos). Después de combinar las fracciones relevantes y eliminar el solvente, se aislaron 228 mg (46%) del compuesto base **90** en forma de un aceite amarillo pálido. La mezcla, compuesta de una relación 6:4 del isómero 3-F frente al isómero 4-F se usó en el próximo paso sin purificación adicional. LC-MS: pureza 93% (UV), t_R 2.77 min m/z $[M+H]^+$ 364,35 (MET/CR/1278).

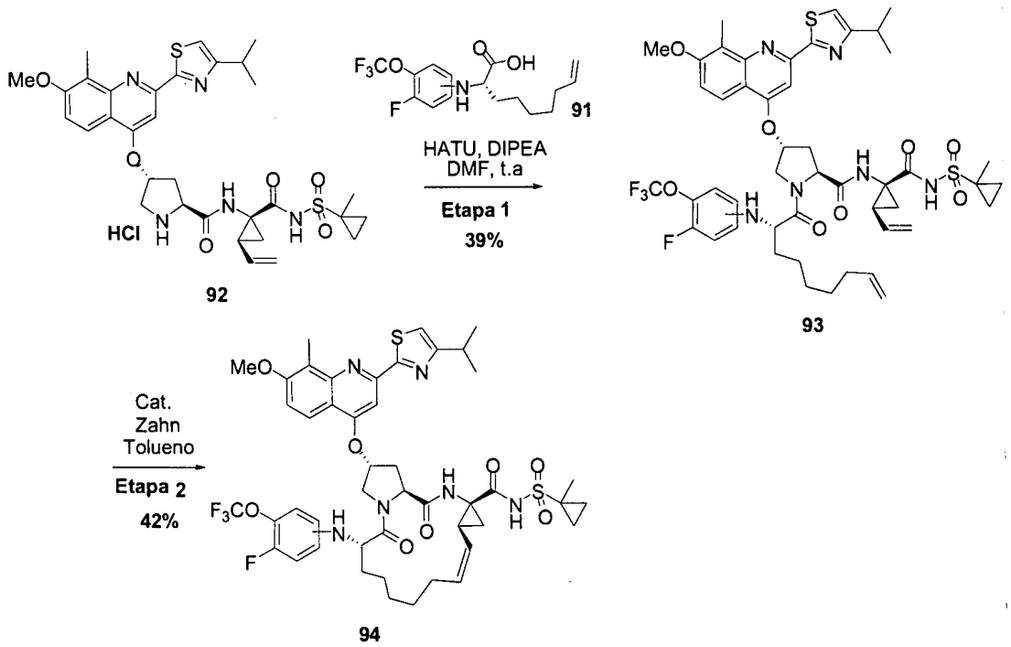
[0852] Etapa 3a: Ácido 2-[3-(trifluorometoxi)-4-fluoro-fenilamino]-non-8-enoico (**91a**) y ácido 2-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)-fenilamino]-non-8-enoico (**91b**):



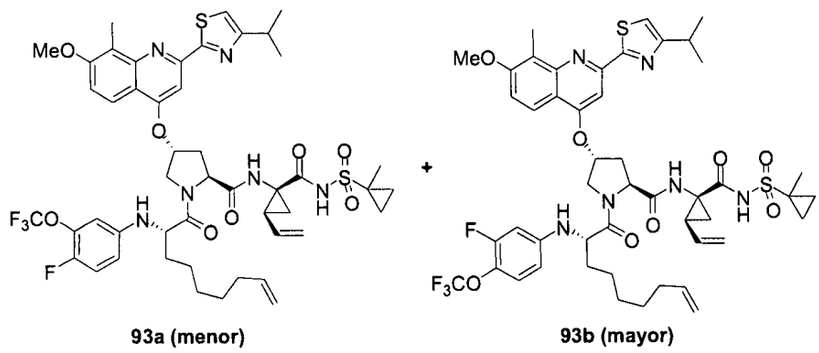
[0853] Se colocó una mezcla de ésteres **90a** y **90b** de la Etapa 2a (228 mg, 0,63 mmol, 1,0 eq.) y tetrahidrofurano (7 ml) en un balón de destilación de 25 ml. Hidróxido de litio monohidrato (79 mg, 1,88 mmol, 3.0 eq.) se disolvió en agua (7 ml). La solución de hidróxido se agregó a la mezcla de reacción gota a gota y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. En esta etapa, el análisis por LCMS de la mezcla de reacción que la hidrólisis era completa. El tetrahidrofurano se eliminó bajo vacío y la fase acuosa se acidificó hasta un pH=1 con ácido clorhídrico 1M. La fase acídica se extrajo con diclorometano (3 × 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se

eliminó el solvente bajo vacío para producir 224 mg (100%) de una mezcla de isómeros (**91a** y **91b**) (66:33) en forma de un semisólido de color amarillo pálido que contenía diclorometano residual (<5% p/p). LC-MS: pureza 97% (UV), t_R 2.51 min m/z $[M+H]^+$ 350,10 (MET/CR/1278).

6.2 Síntesis de los compuestos macrocíclicos **601** y **602**



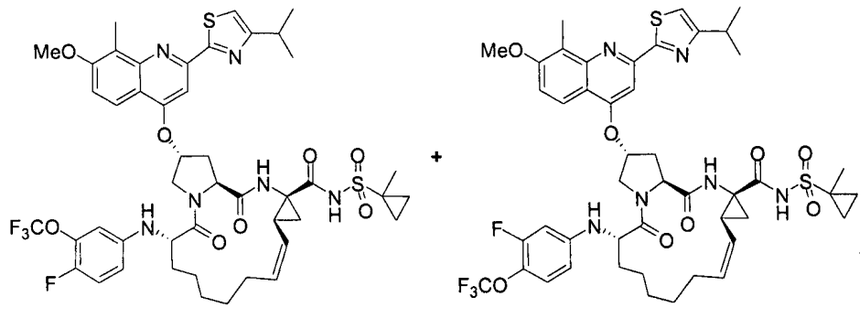
[0854] Etapa 1 – Síntesis de los compuestos **93a** y **93b**:



[0855] El compuesto **92** se preparó de acuerdo con la Solicitud estadounidense copendiente N° 12/423.681, la cual se incorpora en su totalidad a la presente como referencia. La mezcla de isómeros de ácidos carboxílicos (**91a** y **91b**) de la Etapa 3a del Ejemplo 5.1 (200 mg, 0,573 mmol, 1,1 eq.) y HATU (237 mg, 0,625 mmol, 1,2 eq.) se colocaron en *N,N*-dimetilformamida (3 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y se agregaron diisopropiletilamina (0,544 ml, 3.126 mmol, 6,0 eq.) y el compuesto **92** (360 mg, 0,521 mmol, 1,0 eq.) en secuencia. Se siguió agitando durante otras 2 horas. El monitoreo de la conversión de la reacción por medio de LCMS mostró que el material de partida se había consumido

completamente. El solvente se eliminó bajo vacío y el residuo se separó entre acetato de etilo (15 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lavó nuevamente con agua (4 × 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró hasta secar. El residuo se purificó por medio de cromatografía flash, usando un gradiente heptanos:acetato de etilo (desde heptano puro hasta acetato de etilo al 40% en heptanos). Después de combinar las fracciones relevantes, el solvente se eliminó bajo vacío para producir 220 mg (39%, sólido blancuzco) del compuesto base **93** como una mezcla de isómeros (**93a** y **93b**). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 5,57 min m/z $[M+H]^+$ 985,36 (MET/CR/1426).

[0856] Etapa 2 – Síntesis de los compuestos **601** y **602**:

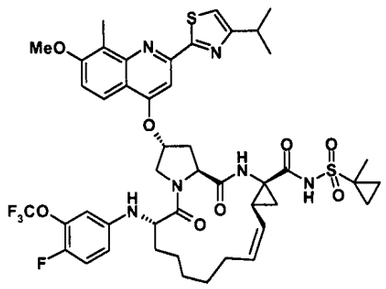


601 (menor) **602 (mayor)**

[0857] Se agregaron la mezcla de isómeros **93a** y **93b** de la Etapa 1 (200 mg, 0,199 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en tolueno (30 ml) y carbón decolorante (60 mg, ~30 %/p). La lechada se calentó a 65°C durante 20 minutos y el carbón se eliminó por medio de filtración mientras todavía estaba caliente. La solución se transfirió a un balón de destilación de 50 ml y la mezcla de reacción se calentó hasta 65°C. <Se agregó EL catalizador Zhan (0,6 mg, 1 mol%) y la mezcla de reacción se calentó a 65°C durante otros 20 minutos con burbujeo continuo de gas nitrógeno a través de la mezcla de reacción (*vía* aguja). Durante este tiempo, el color de la mezcla de reacción cambió de amarillo pálido a pajizo (87% de conversión por medio de LCMS-UV). Se agregó otra alícuota del catalizador (0,3 mg, 0,5 mol%) y la mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos. Cuando el análisis por LCMS mostró algún material de partida residual (93% de conversión por LCMS-UV), se siguió agitando durante otros 20 minutos. El análisis por LCMS-UV mostró que el material de partida se había consumido completamente. El solvente se eliminó bajo vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía flash, usando un gradiente metanol/diclorometano (desde diclorometano puro hasta metanol al 0,5% en diclorometano). Después de combinar las fracciones relevantes y eliminar el solvente, se aislaron 112 mg el compuesto base **94** en forma de un sólido brillante. El sólido se purificó otra vez por medio de cromatografía por fluido superficial de preparación (Chiralpak IA (2 x 15 cm), 30% etanol / 0,1% dietilamina / CO_2, 100 bar, 50 ml/min, 220 nm,

inj vol.: 2 ml, 9 mg/ml metanol) para producir 2 fracciones (los compuestos **601** y **602**). Para cada fracción se libera dietilamina agitando en una mezcla de acetato de etilo:ácido clorhídrico 1M (1:1, 1 eq. HCl). La fase orgánica se recogió y se eliminó el solvente bajo vacío.

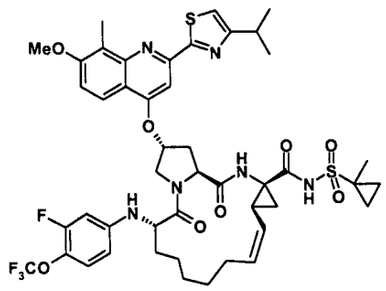
[0858] Fracción 1 (t_R 2.56 min):



601

[0859] Compuesto **601**, 24,7 mg (13%), sólido amarillo. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,07 (s, 1 H) 7,72 (d, J=9,16 Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,15 (d, J=9,16 Hz, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 6,96 (br. s., 1 H) 6,48 - 6,55 (m, 1 H) 6,44 (t, J=9,38 Hz, 1 H) 6,20 (dt, J=8,85, 3.13 Hz, 1 H) 5,66 - 5,80 (m, 1 H) 5,58 (br. s., 1 H) 5,01 (t, J=9,54 Hz, 1 H) 4,68 (t, J=7,86 Hz, 1 H) 4,18 - 4,24 (m, 1 H) 4,08 - 4,18 (m, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 3.22 (spt, J=6,79 Hz, 1 H) 2,74 (d, J=6,26 Hz, 2 H) 2,71 (s, 3 H) 2,42 – 2,56 (m, 1 H) 2,21 (q, J=8,95 Hz, 1 H) 1,93 – 2,03 (m, 1 H) 1,92 (d, J=6,87 Hz, 1 H) 1,74 - 1,83 (m, 3 H) 1,59 - 1,71 (m, 2 H) 1,51 - 1,60 (m, 1 H) 1,50 (s, 3 H) 1,43 - 1,48 (m, 3 H) 1,41 (d, J=6,87 Hz, 6 H) 1,25 - 1,35 (m, 3 H) 0,83 (br. s., 2 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 5,34 min m/z $[M+H]^+$ 957,36 (MET/CR/1426)

[0860] Fracción 2 (t_R 3.15 min):



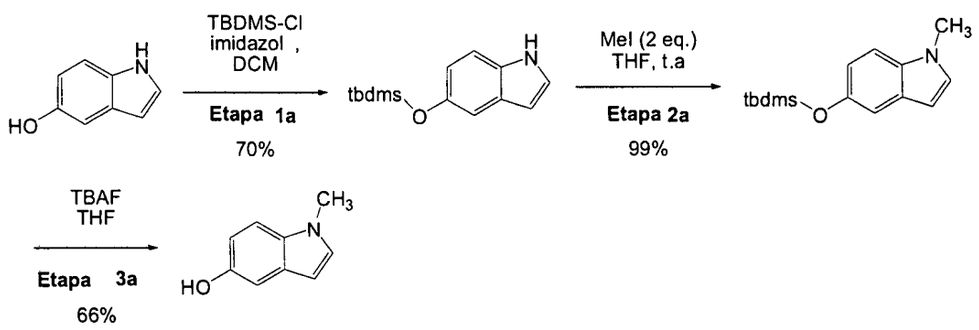
602

[0861] Compuesto **602**, 54,7 mg (29%), sólido amarillo. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,07 (s, 1 H) 7,78 (d, J=9,16 Hz, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,16 (d, J=9,16 Hz, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 6,57 (t, J=8,54 Hz, 1 H) 6,33 (dd, J=11,98, 2.67 Hz, 1 H) 6,04 (dd, J=8,77, 2.06 Hz, 1 H) 5,68 - 5,78 (m, 1 H) 5,59 (br. s., 1 H) 5,01 (t, J=9,61 Hz, 1 H) 4,69 (t, J=7,93 Hz, 1 H) 4,26 (d, J=11,75 Hz, 1 H) 4,13 - 4,18 (m, 2 H) 3.96 (s, 3 H) 3.23 (spt, J=6,89 Hz, 1 H) 2,71 – 2,78 (m, 2 H) ,2.70 (s, 3 H) 2,41 – 2,54 (m, 1 H) 2,20 (q, J=8,80 Hz, 1 H) 1,94 – 2,04 (m, 1 H) 1,90 (dd, J=8,09, 6,10 Hz, 1 H) 1,75 - 1,88 (m, 4 H) 1,52 (br. s., 2 H) 1,50 (s, 3 H)

1,44 - 1,49 (m, 3 H) 1,41 (d, J=7,02 Hz, 6 H) 1,28 - 1,37 (m, 3 H) 0,83 (d, J=1,22 Hz, 2 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 5,34 min m/z $[M+H]^+$ 957,36 (MET/CR/1426).

Ejemplo 7: Análogos de indol

7.1 Síntesis de bloques constructivos



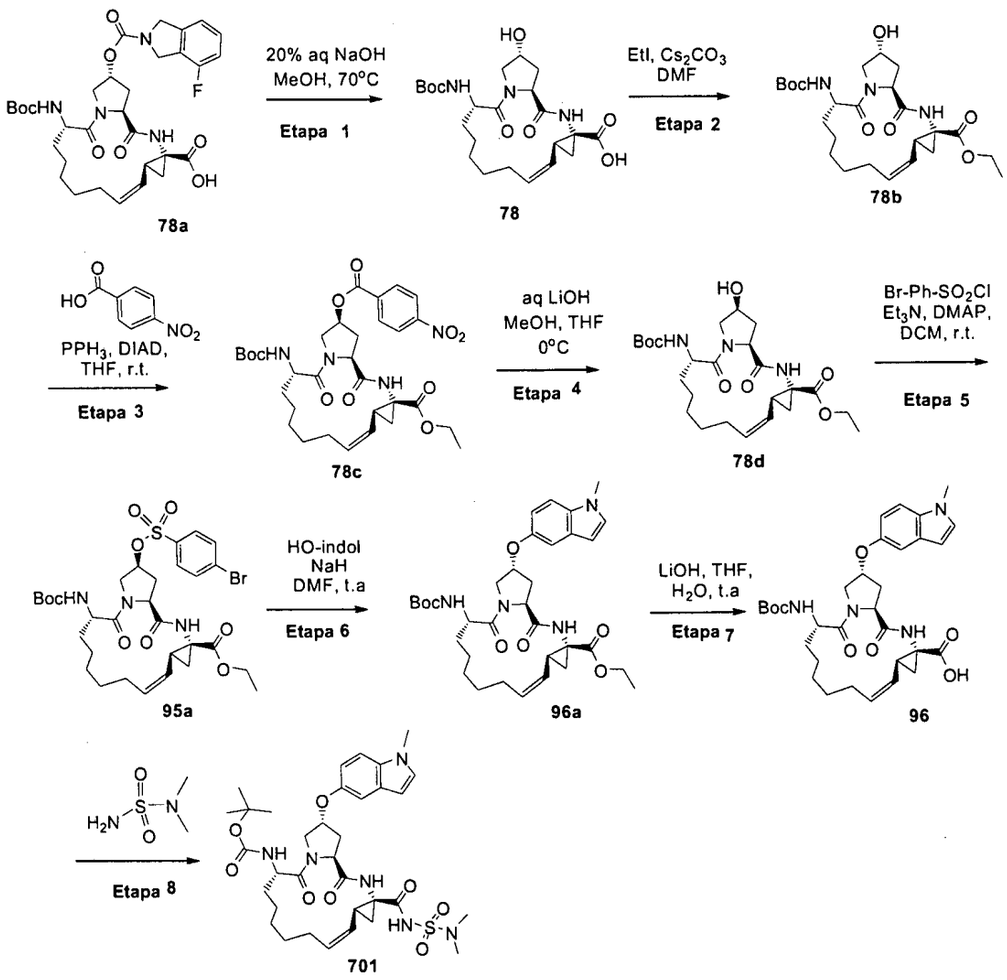
[0862] Etapa 1a – Síntesis de 5-{[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi}-^{1}H-indol: Se colocaron 1-H-indol-5-ol (1,0 g, 7,5 mmol, 1,0 eq.) y N,N-dimetilformamida (10 ml) en un balón de destilación de 50 ml. Se disolvieron imidazol (1,12 g, 16,5 mmol, 2.2 eq.) y cloruro de *tert*-butildimetilsilil (1,24 g, 8,3 mmol, 1,1 eq.) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) y la solución resultante se agregó gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 15 horas. Se agregó agua (40 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (2 × 40 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 × 40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía flash usando 10% acetato de etilo en heptano. Las fracciones relevantes se combinaron y se eliminó el solvente en vacío para producir 1,3 g (70% de rendimiento) del compuesto base en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,02 (br. s., 1 H) 7,24 (d, *J*=8,70 Hz, 1 H) 7,18 (t, *J*=2,75 Hz, 1 H) 7,08 (d, *J*=2,29 Hz, 1 H) 6,77 (dd, *J*=8,62; 2,37 Hz, 1 H) 6,45 (t, *J*=2,06 Hz, 1 H) 1,02 (s, 9 H) 0,20 (s, 6 H). LC-MS: 100% (UV), t_R 2,64 min *m/z* $[M+H]^+$ 248,05 (MET/CR/1278)

[0863] Etapa 2a – Síntesis de 1-metil-5-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-^{1}H-indol: 5-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-^{1}H-indol (500 mg, 2.0 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en tetrahidrofurano seco (10 ml) y el matraz se coloco encima de un baño helado. Se agregó hidruro de sodio (suspensión de aceite AL 60%, 120 mg, 3.0 mmol, 1,5 eq.) en porciones hasta que se detuvo la evolución de gas. Se agrego ioduro de metilo (568 mg, 4,0 mmol, 2.0 eq.) gota a gota. La mezcla se agitó durante otras 1,5 horas y luego se vertió en hielo triturado. La lechada se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml) y los extractos orgánicos combinados secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se eliminó en vacío para producir 510 mg (95% de rendimiento) del compuesto base un aceite marrón pálido que se usó en el próximo paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,16 (d, *J*=8,70 Hz, 1 H) 7,06 (d,

J=2,14 Hz, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 6,79 (dd, *J*=8,62, 2,21 Hz, 1 H) 6,26 - 6,45 (m, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 1,01 (s, 9 H) 0,20 (s, 6 H). LC-MS: 87% (UV), t_R 2,38 min *m/z* $[M+H]^+$ 262,05 (MET/CR/1981).

[0864] Etapa 3a – Síntesis de 1-metil-^{1}H-indol-5-ol: Se disolvió 1-metil-5-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-^{1}H-indol (510 mg, 1,95 mmol, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano seco (7,5 ml). Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (1,56 g, 2.34 mmol, 1,2 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El solvente se eliminó en vacío. Acetonitrilo (50 ml) y el sólido precipitado se removieron por medio de filtración. El filtrado se concentró en vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía flash usando un gradiente acetato de etilo / heptano para obtener 190 mg (34% de rendimiento) del compuesto base en forma de un sólido de color amarillo pálido que contenía una pequeña cantidad de derivado *bis*-alquilado(<5% p/p). El producto se usó en la próxima etapa sin purificación adicional. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,19 (d, *J*=8,70 Hz, 1 H) 7,01 - 7,05 (m, 2 H) 6,81 (dd, *J*=8,70, 2.44 Hz, 1 H) 6,36 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 4,50 (br. s., 1 H) 3.77 (s, 3 H). LC-MS: 86% (UV), t_R 1,50 min *m/z* $[M+H]^+$ 147,95 (MET/CR/1278).

7.2 Síntesis de los compuestos **701** y **702**



[0865] Etapa 1: El compuesto **78a** se preparó de acuerdo con la Publicación PCT N° WO 2007/015824, la cual se incorpora en su totalidad a la presente como referencia. Se colocaron el ácido macrocíclico **78a** (10 g, 15,9 mmol, 1 eq.) y metanol (100 ml) en un balón de destilación de 500 ml. Se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio al 20% en porciones y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 15 horas. El metanol se eliminó en vacío y el residuo se diluyó con agua. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y el pH se ajustó en 2-3 mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico 2M acuoso. La fase acuosa se extrajo luego con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (400 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en metanol (80 ml) y la solución se trató con carbón decolorante (2.0 g) bajo reflujo durante 20 min. La mezcla se filtró y el solvente se eliminó en vacío para producir 6,18 g (83% de rendimiento) del compuesto base **78** en forma de un sólido espumoso color marrón pálido. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,52 (br. s., 1 H) 6,82 (d, J=7,63 Hz, 1 H) 5,49 (q, 1 H) 5,28 (t, J=9,77 Hz, 1 H) 5,10 (d, J=3.36 Hz, 1 H) 4,40 (d, J=2.29 Hz, 1 H)

4,30 (t, *J*=7,71 Hz, 1 H) 4,13 - 4,19 (m, 1 H) 3.57 - 3.66 (m, 2 H) 2,34 – 2,44 (m, 2 H) 2,13 (q, *J*=8,85 Hz, 1 H) 1,92 - 1,98 (m, 2 H) 1,78 - 1,89 (m, 1 H) 1,60 - 1,73 (m, 1 H) 1,41 - 1,49 (m, 2 H) 1,36 - 1,41 (m, 3 H) 1,35 (s, 9 H) 1,21 - 1,32 (m, 4 H). LC-MS: 92% (UV), t_R 1,76 min *m/z* $[M+H]^+$ 466,15 (MET/CR/1278).

[0866] Etapa 2: El compuesto **78** (6,18 g, 9,29 mmol, 1,0 eq.) y N,N-dimetilformamida (60 ml) se colocaron en un balón de destilación de 50 ml. Se agregaron ioduro de etilo (2.98g, 1,5 ml, 18,6 mmol, 2.0 eq.) y carbonato de cesio (6,62 g, 18,6 mmol, 2.0 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 1 hora. Se agregó agua (270 ml) y la mezcla lechosa resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 240 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (4 × 270 ml) y salmuera (270 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se eliminó en vacío para producir 6,0 g de un sólido espumoso. El sólido se purificó por medio de cromatografía flash usando un gradiente acetato de etilo / heptano. Después de combinar las fracciones relevantes el solvente se eliminó en vacío para producir 3,88 g (67% de rendimiento) del compuesto base **78b** en forma de un sólido cremoso. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,22 (br. s., 1 H) 5,48 - 5,57 (m, 1 H) 5,35 (d, *J*=7,78 Hz, 1 H) 5,25 (t, *J*=9,61 Hz, 1 H) 4,79 (dd, *J*=8,16; 5,72 Hz, 1 H) 4,56 (br. s., 1 H) 4,45 - 4,51 (m, 1 H) 4,03 - 4,17 (m, 2 H) 3.94 (d, *J*=11,14 Hz, 1 H) 3.66 (dd, *J*=10,99, 4,58 Hz, 1 H) 2,60 (dt, *J*=13.35; 5,38 Hz, 1 H) 2,05 – 2,25 (m, 4 H) 1,81 - 1,93 (m, 2 H) 1,53 - 1,67 (m, 2 H) 1,44 - 1,51 (m, 1 H) 1,42 (s, 9 H) 1,28 - 1,40 (m, 4 H) 1,26 - 1,29 (m, 1 H) 1,20 (t, *J*=7,10 Hz, 4 H). LC-MS: 99% (UV), t_R 1,91 min *m/z* $[M+H]^+$ 494,25 (MET/CR/1278).

[0867] Etapa 3: El compuesto **78b** (1,73 g, 3.33 mmol, 1,0 eq.), ácido 4-nitro-benzoico (0,568 g, 3.33 mmol, 1,0 eq.), trifenilfosfina (1,76 g, 6,66 mmol, 2.0 eq.) y tetrahidrofurano seco (86 ml) se colocaron en un balón de destilación de 50 ml. La mezcla de reacción se enfrió encima de un baño helado y se agregó diisopropilazodicarboxilato (DIAD, 1,38 ml, 6,66 mmol, 2.0 eq.) gota a gota. El baño de enfriamiento se eliminó y se siguió agitando a temperatura ambiente durante otros 3 horas, momento para el cual los análisis por T.L.C. y LCMS indicaron que el material de partida se había consumido completamente. Se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado (11 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante otros 5 minutos. Luego se extrajo la mezcla de reacción con diclorometano (3 × 35 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía flash usando acetato de etilo al 30% en heptanos como eluyente. Después de combinar la fracción relevante y eliminar el solvente, el compuesto base **78c** 1,7 g (79% de rendimiento) se aisló en forma de un aceite marrón. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,23 - 8,27 (m, 2 H) 8,19 - 8,23 (m, 2 H) 7,10 (br. s., 1 H) 5,65 (t, *J*=5,65 Hz, 1 H) 5,47 (td, *J*=11,06, 5,04 Hz, 1 H) 5,34 (d, *J*=8,09 Hz, 1 H) 5,17 (t, *J*=9,69 Hz, 1

H) 5,04 (d, *J*=8,70 Hz, 1 H) 4,62 (t, *J*=7,48 Hz, 1 H) 4,36 (dd, *J*=12.28; 5,87 Hz, 1 H) 3.87 (d, *J*=12.21 Hz, 1 H) 3.65 - 3.73 (m, 2 H) 2.98 (d, *J*=14,34 Hz, 1 H) 2.23 - 2.35 (m, 2 H) 2.15 (q, 1 H) 1,91 - 2.03 (m, 3 H) 1,68 - 1,78 (m, 2 H) 1,47 - 1,56 (m, 2 H) 1,46 (s, 9 H) 1,38 - 1,44 (m, 1 H) 1,14 - 1,25 (m, 3 H) 1,05 (t, *J*=7,17 Hz, 3 H). LC-MS: 92% (UV), t_R 2.14 min *m/z* $[M+Na]^+$ 664,95 (MET/CR/1981).

[0868] Etapa 4: Se colocaron el compuesto **78c** (1,7 g, 2,51 mmol, 1,0 eq.), metanol (42 ml), agua (42 ml) y tetrahidrofurano (85 ml) en un balón de destilación de 100 ml y la mezcla de reacción se enfrió encima de un baño helado durante 5 minutos. Se agregó hidróxido de litio acuoso 5M (12,6 ml, 12,6 mmol, 5,0 eq.) gota a gota a la mezcla de reacción y se siguió agitando encima del baño helado. El extracto de la reacción se revise regularmente por medio de t.l.c. (UV y tinción de ninhidrina). Al cabo de 1 hora, la reacción parecía completa. La mezcla de reacción se neutralizó por medio de la adición de ácido acético acuoso 1M y luego se extrajo con diclorometano (3 x 35 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado (85 ml), agua (70 ml), y salmuera (70 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se eliminó en vacío para producir 1,06 g (85% de rendimiento) del producto deseado **78d** en forma de una espuma cremosa. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,31 (br. s., 1 H) 5,57 (td, *J*=9,84; 7,32 Hz, 1 H) 5,29 (d, *J*=9,61 Hz, 1 H) 5,21 - 5,27 (m, 1 H) 4,90 (d, *J*=10,68 Hz, 1 H) 4,76 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H) 4,44 - 4,54 (m, 2 H) 4,09 - 4,18 (m, 2 H) 3.90 (dd, *J*=11,06, 4,35 Hz, 1 H) 3.75 (d, *J*=11,14 Hz, 1 H) 2,44 (d, *J*=14,19 Hz, 1 H) 2,05 – 2,25 (m, 4 H) 1,77 - 1,88 (m, 2 H) 1,64 - 1,75 (m, 1 H) 1,54 (dd, *J*=9,61, 5,34 Hz, 1 H) 1,44 (s, 9 H) 1,37 - 1,43 (m, 2 H) 1,26 - 1,37 (m, 4 H) 1,24 (t, *J*=7,10 Hz, 3 H). LC-MS: 90% (UV), t_R 2.01 min, *m/z* $[M+Na]^+$ 516,15 (MET/CR/1278).

[0869] Etapa 5: >Se colocaron el compuesto **78d** (200 mg, 0,39 mmol, 1,0 eq.) y tolueno seco (1,0 ml) en un vial de 10 ml. Se agregó cloruro de 4-bromo-benzenosulfonilo (115 mg, 0,43 mmol, 1,1 eq.) en una sola porción y la mezcla de reacción se enfrió encima de un baño helado durante 5 minutos. Se disolvió *tert*-butóxido de potasio (54 mg, 0,47 mmol, 1,2 eq.) en tetrahidrofurano (0,4 ml) y la solución resultante se agregó gota a gota a la mezcla de reacción fría. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Como la reacción no estaba completa, se agregó nuevamente *tert*-butóxido de potasio (0,4 eq.) y se siguió agitando durante otras 15 horas. Al cabo de este tiempo, la mezcla de reacción se lavó con hidróxido de sodio 1M acuoso (0,5 ml), ácido clorhídrico 1M (0,5 ml) y agua (0,5 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía flash usando un gradiente acetato de etilo / heptano (desde heptano puro hasta acetato de etilo al 50% en heptano). Después de combinar las fracciones relevantes y eliminar el solvente, 119 mg (42% de rendimiento) del producto deseado **95a** se aislaron en

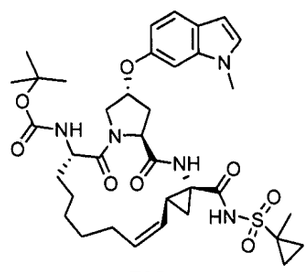
forma de un sólido blancuzco. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,83 (d, *J*=8,70 Hz, 2 H) 7,72 (d, *J*=8,70 Hz, 2 H) 6,90 (s, 1 H) 5,50 (td, *J*=10,76; 5,19 Hz, 1 H) 5,28 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H) 5,15 - 5,24 (m, 2 H) 4,80 (dd, *J*=9,00, 1,68 Hz, 1 H) 4,48 - 4,56 (m, 1 H) 4,24 (dd, *J*=12.13, 6,03 Hz, 1 H) 4,07 - 4,17 (m, 1 H) 3.95 - 4,04 (m, 1 H) 3.78 - 3.87 (m, 1 H) 2.67 (d, *J*=14,50 Hz, 1 H) 2,21 – 2,35 (m, 1 H) 2,04 – 2,18 (m, 2 H) 1,91 – 2,04 (m, 3 H) 1,69 - 1,75 (m, 1 H) 1,60 - 1,69 (m, 1 H) 1,48 - 1,53 (m, 1 H) 1,44 (s, 9 H) 1,34 - 1,40 (m, 1 H) 1,28 - 1,33 (m, 3 H) 1,23 - 1,25 (m, 1 H) 1,20 (t, *J*=7,10 Hz, 3 H). LC-MS: pureza 98% (UV), t_R 2,58 min, m/z $[M+Na]^+$ 734,15/736,00 (MET/CR/1278).

[0870] Etapa 6: Se colocaron 1-metil-^{1}H-indol-5-ol (31 mg, 0,21 mmol, 1,0 eq.) y *N*,*N*-dimetilformamida (1,5 ml) en un vial de 10 ml y la solución se enfrió hasta 5°C encima de un baño helado. Se agregó hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite, 8,8 mg, 0,22 mmol, 1,1 eq.) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 20 minutos. El compuesto **95a** (150 mg, 0,21 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) y la solución se agregó a la mezcla de reacción gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Como la conversión era lenta, se agregó carbonato de cesio (68 mg, 0,21 mmol, 1,0 eq.) y se siguió agitando durante 16 horas a 50°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (12 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 12 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 10 ml), salmuera (10 ml) y el solvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía flash usando un gradiente acetato de etilo / heptano. Las fracciones relevantes se combinaron y el solvente se eliminó en vacío para producir 42 mg (51% de rendimiento no corregido) del compuesto base **96a** en forma de un sólido blanco que contenía residual material de partida (<10% p/p). El sólido se usó en la próxima etapa sin purificación adicional. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,22 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H) 7,11 (s, 1 H) 7,04 (d, *J*=3.05 Hz, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 6,85 (dd, *J*=8,70; 2,29 Hz, 1 H) 6,41 (d, *J*=3.05 Hz, 1 H) 5,48 - 5,57 (m, 2 H) 5,44 - 5,48 (m, 1 H) 5,22 - 5,29 (m, 1 H) 4,99 - 5,09 (m, 1 H) 4,84 - 4,92 (m, 1 H) 4,56 - 4,65 (m, 1 H) 4,06 - 4,20 (m, 3 H) 3.94 - 4,03 (m, 1 H) 3.83 - 3.94 (m, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 2,82 – 2,91 (m, 1 H) 2,08 – 2,32 (m, 5 H) 1,83 - 1,98 (m, 2 H) 1,72 - 1,82 (m, 1 H) 1,60 - 1,69 (m, 1 H) 1,52 - 1,60 (m, 1 H) 1,39 - 1,47 (m, 9 H) 1,14 - 1,34 (m, 5 H). LC-MS: pureza 89% (UV), t_R 2.47 min, m/z $[M+Na]^+$ 645,30 (MET/CR/1278).

[0871] Etapa 7: Se colocaron el compuesto **96a** (42 mg, 0,07 mmol, 1,0 eq.), tetrahidrofurano (0,4 ml), metanol (0,2 ml) y agua (0,2 ml) en un vial de 10 ml. Se agregó hidróxido de litio monohidrato (17 mg, 0,40 mmol, 6,0 eq.) en porciones y la mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 4 horas. Se siguió agitando a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se eliminó en vacío y el residuo se diluyó con agua (5 ml). Se agregó ácido

clorhídrico 0,5M (2 ml) y la solución se extrajo con diclorometano (3 × 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se eliminó en vacío para producir 39 mg (97% de rendimiento) del compuesto base **96** en forma de un sólido de color amarillo pálido que se usó en la próxima etapa, sin purificación adicional. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,05 - 7,10 (m, 1 H) 7,12 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H) 7,01 (br. s., 1 H) 6,95 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 6,74 (dd, *J*=8,70; 2,29 Hz, 1 H) 6,32 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H) 5,43 - 5,59 (m, 1 H) 5,32 - 5,43 (m, 1 H) 5,10 - 5,19 (m, 1 H) 4,84 - 4,96 (m, 1 H) 4,56 - 4,70 (m, 1 H) 4,36 - 4,47 (m, 1 H) 3.91 - 4,06 (m, 1 H) 3.69 - 3.76 (m, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 2,43 – 2,59 (m, 1 H) 2,23 – 2,40 (m, 1 H) 1,88 – 2,19 (m, 3 H) 1,60 - 1,85 (m, 2 H) 1,38 - 1,58 (m, 3 H) 1,35 (s, 9 H) 1,06 - 1,32 (m, 6 H). LC-MS: pureza 92% (UV), t_R 2,21 min, m/z $[M+Na]^+$ 617,40 (MET/CR/1278).

[0872] Etapa 8: Se colocaron el compuesto **96** (39 mg, 0,07 mmol, 1,0 eq.) y dicloroetano (0,7 ml) en un vial de 7 ml. Se agregó 1,1-carbonildiimidazol (13.0 mg, 0,08 mmol, 1,2 eq.) en una sola porción y la suspensión se calentó a 50°C durante 1,5 horas. Se agregó N,N-dimetilsulfamida (12 mg, 0,10 mmol, 1,5 eq.) en una sola porción seguida por adición gota a gota de 1,8-diazabicilco[5,4,0]undec-7-eno (18 mg, 0,11 mmol, 1,5 eq.). Se siguió agitando a 50°C durante 5 horas y luego a temperatura ambiente durante 15 horas. El solvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía flash usando acetato de etilo / heptano / ácido fórmico (40:60:1) como eluyente. Las fracciones relevantes se combinaron y se eliminó el solvente en vacío para producir 10 mg (22% de rendimiento) del compuesto base **701** en forma de un sólido espumoso blancuzco. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,94 - 10,06 (m, 1 H) 7,19 - 7,26 (m, 1 H) 7,09 - 7,19 (m, 1 H) 7,04 - 7,07 (m, 1 H) 7,00 - 7,04 (m, 1 H) 6,80 - 6,89 (m, 1 H) 6,35 - 6,44 (m, 1 H) 5,66 - 5,79 (m, 1 H) 5,26 - 5,35 (m, 1 H) 5,06 - 5,17 (m, 1 H) 4,96 - 5,05 (m, 1 H) 4,58 - 4,65 (m, 1 H) 4,32 - 4,43 (m, 1 H) 4,24 - 4,32 (m, 1 H) 3.81 - 3.98 (m, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 2,88 (s, 6 H) 2,55 – 2,63 (m, 1 H) 2,44 – 2,51 (m, 1 H) 2,22 – 2,32 (m, 1 H) 1,76 - 1,96 (m, 4 H) 1,67 - 1,75 (m, 1 H) 1,53 - 1,67 (m, 2 H) 1,46 - 1,53 (m, 1 H) 1,42 (s, 9 H) 1,33 - 1,39 (m, 3 H) 1,28 - 1,33 (m, 1 H). LC-MS: pureza 92% (UV), t_R 4,89 min, m/z $[M+Na]^+$ 723.40 (MET/CR/1416).



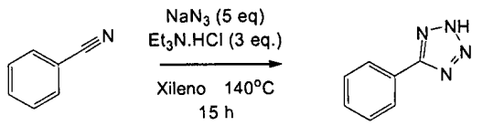
702

[0873] El compuesto **702** se preparó siguiendo los métodos aquí descritos. El producto fue 85 mg (88%) en forma de un sólido de color beige después de la cromatografía

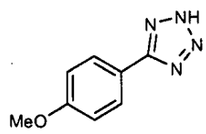
flash. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,11 (br. s., 1 H) 7,51 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 6,99 (d, J=2,90 Hz, 1 H) 6,84 (d, J=15,11 Hz, 1 H) 6,74 (dd, J=8,55, 1,98 Hz, 1 H) 6,42 (d, J=2,75 Hz, 1 H) 5,68 - 5,76 (m, 1 H) 5,27 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 5,11 (br. s., 1 H) 5,01 (t, J=9,54 Hz, 1 H) 4,59 (t, J=7,63 Hz, 1 H) 4,42 (t, J=8,39 Hz, 1 H) 4,30 (d, J=10,99 Hz, 1 H) 3.89 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 3.75 (s, 3 H) 2,44 – 2,63 (m, 3 H) 2,26 – 2,35 (m, 1 H) 1,87 - 1,98 (m, 2 H) 1,76 - 1,87 (m, 2 H) 1,56 - 1,61 (m, 1 H) 1,52 (d, J=10,68 Hz, 1 H) 1,49 (s, 3 H) 1,42 - 1,48 (m, 2 H) 1,40 (s, 9 H) 1,35 - 1,38 (m, 3 H) 1,31 (d, J=8,24 Hz, 3 H) 0,79 - 0,86 (m, 2 H). LC-MS: pureza 99% (UV), t_R 5,01 min m/z $[M+Na]^+$ 734,45 (MET/CR/1416).

Ejemplo 8: Análogos del ariltetrazol

8.1 Síntesis de los bloques constructivos

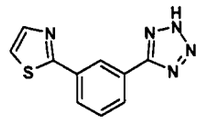


[0874] Preparación de 5-fenil-tetrazol: Se llevaron benzonitrilo (410 mg, 3.97 mmol, 1,0 eq.) y xileno (6 ml) a un tubo de presión de 20 ml. Se agregaron azida de sodio (1,30 g, 19,9 mmol, 5,0 eq.) y clorhidrato de trietilamina (1,67 g, 11,9 mmol, 3.0 eq.) y la suspensión se calentó bajo reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se separó entre acetato de etilo (36 ml) y una solución al 10% de ácido cítrico acuoso (24 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 × 12 ml) y salmuera (2 x 12 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el solvente en vacío para producir 516 mg (89% de rendimiento) del compuesto base en forma de un sólido de color beige. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,04 (dd, *J*=7,48, 1,98 Hz, 2 H) 7,57 - 7,65 (m, 3 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 1,29 min, m/z $[M+H]^+$ 146,90 (MET/CR/1278).



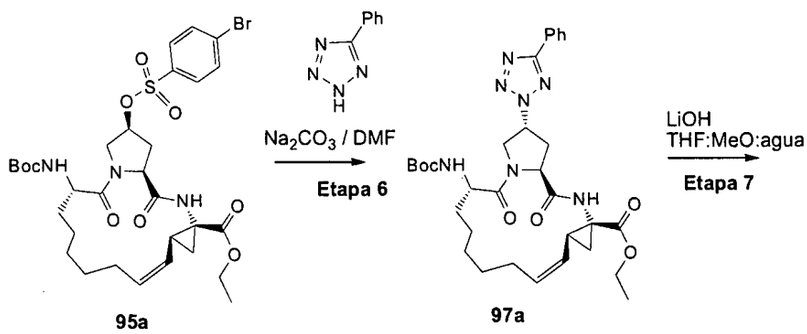
[0875] Preparación de 5-(4-metoxifenil)-tetrazol: se llevaron 4-metoxibenzonitrilo (550 mg, 4,01 mmol, 1,0 eq.) y xileno (6 ml) a un tubo de presión de 20 ml. Se agregaron azida de sodio (1,30 g, 19,9 mmol, 5,0 eq.) y clorhidrato de trietilamina (1,67 g, 11,9 mmol, 3.0 eq.) y la suspensión se calentó bajo reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se separó entre acetato de etilo (36 ml) y una solución de ácido cítrico acuoso al 10% (24 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 × 12 ml) y salmuera (2 × 12 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se eliminó en vacío para producir 531 mg (75% de rendimiento) del compuesto base en forma de un sólido de color beige. RMN

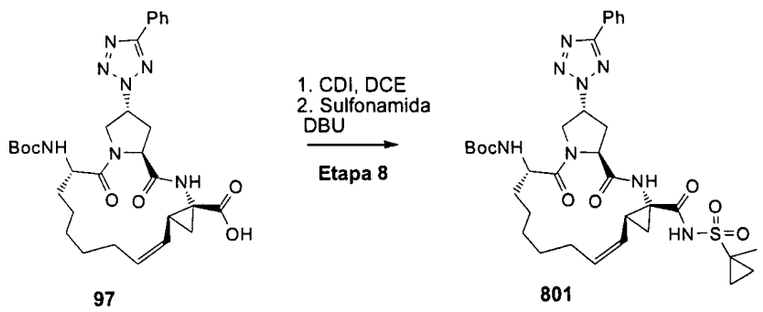
^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,98 (d, J=9,00 Hz, 2 H) 7,16 (d, J=8,85 Hz, 2 H) 3.84 (s, 3 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 1,40 min, m/z $[M+H]^+$ 176,95 (MET/CR/1278).



[0876] Preparación de 5-(3-tiazol-2-il-fenil)-tetrazol: Se colocaron 3-(tiazol-2-il)-benzonitrilo (400 mg, 1,93 mmol, 1,0 eq.) y xileno (6 ml) en un tubo de presión de 20 ml. Se agregaron azida de sodio (0,635 g, 9,7 mmol, 5,0 eq.) y clorhidrato de trietilamina (0,815 g, 5,8 mmol, 3.0 eq.) y la suspensión se calentó bajo reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se separó entre acetato de etilo (36 ml) y solución de ácido cítrico acuoso al 10% (24 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 × 12 ml) y salmuera (2 × 12 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se eliminó en vacío para producir 340 mg (76% de rendimiento) del compuesto base en forma de un sólido de color beige. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,65 (s, 1 H) 8,15 (dt, J=7,78, 1,83 Hz, 2 H) 8,02 (d, J=3.20 Hz, 1 H) 7,90 (d, J=3.20 Hz, 1 H) 7,75 (t, J=7,78 Hz, 1 H). LC-MS: pureza 99% (UV), t_R 1,56 min, m/z $[M+H]^+$ 229,90 (MET/CR/1278).

8.2 Síntesis de los compuestos **801-805**





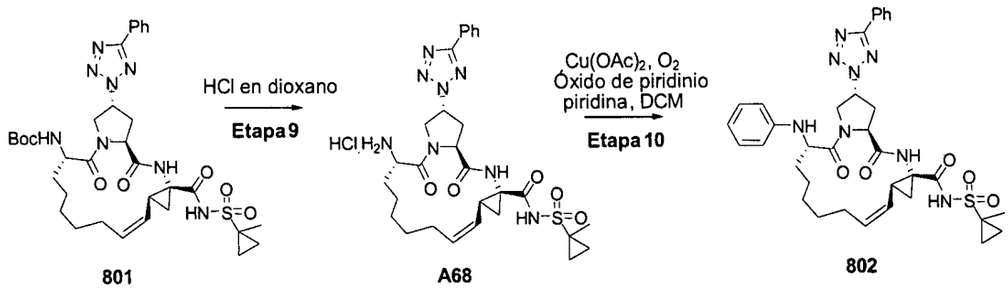
[0877] La preparación de los intermedios de las Etapas 1 a 5 se describió en la sección 7.2.

[0878] Etapa 6: Se colocaron el compuesto **95a** (120 mg, 0,16 mmol, 1,0 eq.), 5-fenil-tetrazol (71 mg, 0,48 mmol, 3.0 eq) y N,N-dimetilformamida (6 ml) en un vial de 12 ml. Se agregó carbonato de sodio (104 mg, 0,96 mmol, 6,0 eq.) en porciones y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (24 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 18 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 × 12 ml) y salmuera (12 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se eliminó en vacío para producir 98 mg (98% de rendimiento) del compuesto base **97a** en forma de un aceite amarillo. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,05 - 8,14 (m, 2 H) 7,40 - 7,50 (m, 3 H) 7,27 (br. s., 1 H) 5,61 - 5,74 (m, 1 H) 5,46 - 5,57 (m, 1 H) 5,35 (d, *J*=8,09 Hz, 1 H) 5,18 - 5,28 (m, 1 H) 4,95 - 5,07 (m, 1 H) 4,44 - 4,53 (m, 1 H) 4,35 - 4,44 (m, 1 H) 4,19 - 4,25 (m, 1 H) 4,15 (d, *J*=7,17 Hz, 1 H) 4,06 - 4,12 (m, 1 H) 3.05 - 3.20 (m, 1 H) 2,72 – 2,83 (m, 1 H) 2,05 – 2,26 (m, 3 H) 1,79 - 1,94 (m, 2 H) 1,58 - 1,72 (m, 1 H) 1,49 - 1,58 (m, 1 H) 1,33 - 1,48 (m, 6 H) 1,30 (s, 9 H) 1,24 - 1,28 (m, 3 H). LC-MS: pureza 92% (UV), t_R 2.35 min, m/z $[M+Na]^+$ 644,30 (MET/CR/1278).

[0879] Etapa 7: Se colocaron el compuesto **97a** (109 mg, 0,16 mmol, 1,0 eq.), tetrahidrofurano (0,8 ml), metanol (0,4 ml) y agua (0,4 ml) a un vial de 10 ml. Se agregó hidróxido de litio monohidrato (40 mg, 0,95 mmol, 6,0 eq.) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se eliminó en vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo (5 ml). Agua (5 ml) se agregó y el pH de la fase acuosa se ajustó en 2-3 con ácido clorhídrico 1M. Se recogió la fase orgánica y la acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo (2 × 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se eliminó en vacío para producir 88 mg (94% de rendimiento) del compuesto base **97** en forma de un sólido blancuzco que se usó en la Etapa siguiente sin purificación adicional. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,08 (br. s., 2 H) 7,48 - 7,57 (m, 1 H) 7,44 (br. s., 3 H) 5,65 - 5,85 (m, 1 H) 5,56 (br. s., 1 H) 5,33 - 5,43 (m, 1 H) 5,16 - 5,28 (m, 1 H) 4,92 - 5,09 (m, 1 H) 4,44 (br. s., 2 H) 4,16 - 4,29 (m, 1 H) 2.97 - 3.20 (m, 1 H) 2,75 – 2,93 (m, 1 H) 2,21 (br. s., 2 H) 2,08 – 2,15 (m, 1 H) 1,83 (br. s., 2 H) 1,59 (br. s., 2 H) 1,32 - 1,46 (m, 5 H) 1,26 - 1,31 (m, 9 H) 1,23 - 1,25 (m, 2 H). LC-MS: pureza 95% (UV), t_R 2.12 min, m/z $[M+Na]^+$ 612.25 (MET/CR/1278).

[0880] Etapa 8: Se llevaron el compuesto **97** (88 mg, 0,15 mmol, 1,0 eq.) y dicloroetano (1,6 ml) a un vial de 7 ml. Se agregó 1,1-carbonildiimidazol (37 mg, 0,22 mmol, 1,5 eq.) en una sola porción y la suspensión se calentó a 50°C durante 1,5 horas. Se agregó metilciclopropilsulfonamida (30 mg, 0,22 mmol, 1,5 eq.) en una sola porción seguida por la adición gota a gota de 1,8-diazabicilco[5.4.0]undec-7-eno (51 mg, 0,33 mmol, 1,5 eq.). Se siguió agitando a 50°C durante 5 horas. El solvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó por

medio de cromatografía flash usando acetato de etilo / heptano / ácido fórmico (40:60:1) como eluyente. Las fracciones relevantes se combinaron y el solvente se eliminó en vacío para producir 71 mg (67% de rendimiento) del compuesto base **801** en forma de un sólido espumoso blancuzco. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,18 (s, 1 H) 8,12 (d, *J*=3.51 Hz, 1 H) 7,44 - 7,50 (m, 3 H) 7,12 (s, 1 H) 5,73 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H) 5,04 (d, *J*=9,31 Hz, 2 H) 4,89 (t, *J*=7,55 Hz, 1 H) 4,69 (d, *J*=11,29 Hz, 1 H) 4,19 - 4,28 (m, 2 H) 3.05 - 3.17 (m, 1 H) 2,85 – 2,97 (m, 1 H) 2,46 – 2,64 (m, 1 H) 2,24 (q, *J*=8,49 Hz, 1 H) 1,86 - 1,97 (m, 2 H) 1,75 - 1,84 (m, 2 H) 1,61 - 1,72 (m, 1 H) 1,53 (br. s., 2 H) 1,50 (s, 3 H) 1,48 (br. s., 1 H) 1,42 (d, *J*=0,92 Hz, 2 H) 1,30 - 1,39 (m, 3 H) 1,30 (br. s., 1 H) 1,19 (s, 9 H) 0,84 (d, *J*=1,53 Hz, 2 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 4,92 min, m/z $[M+Na]^+$ 733.40 (MET/CR/1416).

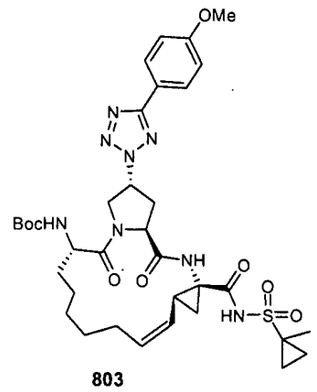


[0881] El compuesto **801** (64,0 mg, 0,086 mmol, 1 eq.) se disolvió en dioxano (0,45 ml). Se agregó HCl 4M en dioxano (0,21 ml, 0,860 mmol, 10 eq.) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, tiempo para el cual el análisis por LCMS de una alícuota mostró que la reacción estaba completa. El solvente se eliminó en vacío para producir 52 mg (99% de rendimiento) del compuesto **A68** en forma de un sólido de color amarillo pálido. El sólido se usó en el próximo paso sin purificación adicional. LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 1,68 min, m/z $[M+H]^+$ 611,25 (MET/CR/1981).

[0882] El compuesto **A68** (52 mg, 0,080 mmol, 1,0 eq.) se separó entre acetato de etilo (1 ml) y bicarbonato de sodio acuoso (1 ml). La mezcla de dos fases se agitó durante 10 minutos y luego se recogió la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y el solvente se eliminó en vacío. El residuo se diluyó con diclorometano (2.6 ml, previamente desgasificado con aire durante 30 minutos) y la solución se transfirió a un vial de 10 ml. Se agregaron ácido fenilborónico (31 mg, 0,24 mmol, 3.0 eq.), piridina (0,065 ml, 0,81 mmol, 10 eq.), N-óxido de piridinio (119 mg, 1,21 mmol) y acetato de cobre (II) (31 mg, 0,16 mmol, 2.0 eq.) y la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de aire durante 15 horas. Se agregó acetato de etilo (10 ml) lo que produjo la precipitación de un sólido de color azul verdoso, que se eliminó por medio de filtración. El filtrado se concentró en vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía flash usando acetato de etilo / heptano / ácido fórmico (50:50:1) como eluyente. Se combinaron las fracciones relevantes y el solvente se eliminó en vacío para producir 22 mg (39% de

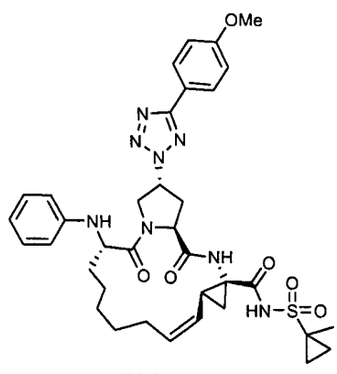
rendimiento) del compuesto **802** en forma de un sólido de color beige. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,23 (s, 1 H) 8,01 - 8,18 (m, 2 H) 7,69 - 7,85 (m, 1 H) 7,40 - 7,52 (m, 3 H) 6,91 - 7,02 (m, 2 H) 6,51 - 6,64 (m, 1 H) 6,30 - 6,44 (m, 1 H) 5,64 - 5,85 (m, 2 H) 4,93 - 5,12 (m, 1 H) 4,52 - 4,72 (m, 6 H) 4,29 - 4,47 (m, 2 H) 4,11 - 4,20 (m, 1 H) 2.84 - 3.00 (m, 1 H) 2,59 – 2,72 (m, 1 H) 2,46 – 2,59 (m, 1 H) 2,07 – 2,16 (m, 1 H) 1,74 – 2,00 (m, 6 H) 1,51 (s, 3 H) 1,44 - 1,55 (m, 2 H) 1,36 - 1,43 (m, 2 H) 0,80 - 0,87 (m, 2 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 4,95 min m/z $[M+H]^+$ 687,21 (MET/CR/1416).

[0883] Los compuestos **803-805** se prepararon usando los métodos descritos para preparar los compuestos **801** ó **802** anteriores.



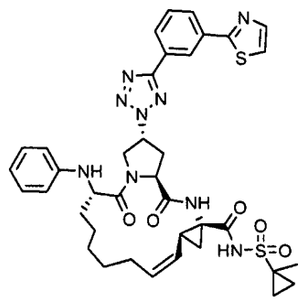
803

[0884] Produjo 103 mg (74% de rendimiento) en forma de una espuma blanca. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,27 (s, 1 H) 8,04 (d, J=8,54 Hz, 2 H) 7,53 (s, 1 H) 6,97 (d, J=8,85 Hz, 2 H) 5,64 - 5,75 (m, 2 H) 5,17 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 5,01 (t, J=9,46 Hz, 1 H) 4,88 (t, J=7,55 Hz, 1 H) 4,66 (d, J=11,29 Hz, 1 H) 4,26 (d, J=4,12 Hz, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 3.03 - 3.19 (m, 1 H) 2,76 – 2,91 (m, 1 H) 2,45 – 2,62 (m, 1 H) 2,17 – 2,32 (m, 1 H) 1,85 - 1,94 (m, 2 H) 1,71 - 1,82 (m, 2 H) 1,49 (s, 3 H) 1,41 - 1,47 (m, 2 H) 1,38 - 1,41 (m, 3 H) 1,32 - 1,37 (m, 2 H) 1,29 (d, J=6,26 Hz, 2 H) 1,21 (s, 9 H) 0,81 - 0,83 (m, 2 H). LC-MS: pureza 98% (UV), t_R 4,90 min m/z $[M+Na]^+$ 763.25 (MET/CR/1416).



804

[0885] Produjo 3,2 mg (4% de rendimiento) en forma de una espuma blanca. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,02 (d, J=8,55 Hz, 2 H) 7,40 - 7,53 (m, 1 H) 6,98 - 7,08 (m, 2 H) 6,95 (d, J=8,70 Hz, 2 H) 6,38 - 6,64 (m, 1 H) 6,11 - 6,38 (m, 1 H) 5,64 - 5,81 (m, 2 H) 5,04 (t, J=9,46 Hz, 1 H) 4,57 - 4,69 (m, 1 H) 4,37 - 4,45 (m, 1 H) 4,30 - 4,37 (m, 1 H) 3.86 - 3.90 (m, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 2,88 – 2,97 (m, 1 H) 2,65 – 2,76 (m, 1 H) 2,47 – 2,60 (m, 1 H) 2,10 – 2,17 (m, 1 H) 1,87 - 1,99 (m, 3 H) 1,75 - 1,87 (m, 3 H) 1,53 - 1,62 (m, 5 H) 1,51 (s, 3 H) 1,44 (br. s., 3 H) 1,30 (br. s., 2 H) 0,82 - 0,87 (m, 2 H). LC-MS: pureza 88% (UV), t_R 4,89 min m/z $[M+H]^+$ 717,25 (MET/CR/1416).

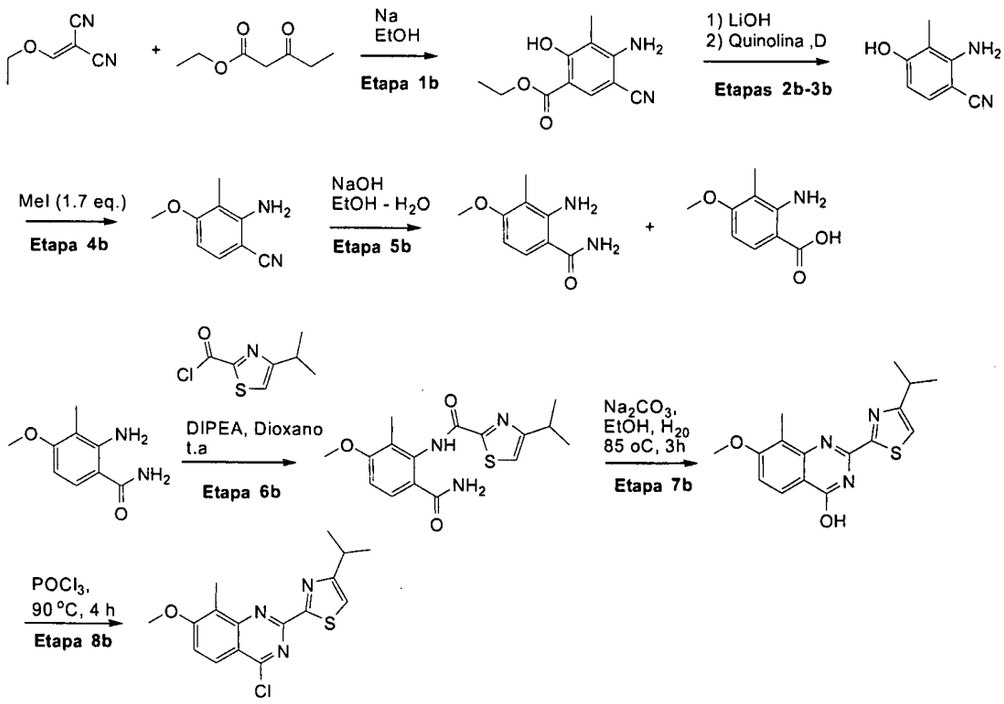


805

[0886] Produjo 26 mg (14% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,22 (br. s., 1 H) 8,76 (br. s., 1 H) 8,23 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 8,07 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=2.90 Hz, 1 H) 7,58 (t, J=7,78 Hz, 1 H) 7,42 (d, J=3.05 Hz, 1 H) 7,35 (br. s., 1 H) 5,77 (d, J=5,34 Hz, 1 H) 5,69 - 5,76 (m, 1 H) 5,02 - 5,10 (m, 2 H) 4,99 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 4,71 (d, J=10,68 Hz, 1 H) 4,25 (dd, J=11,22, 5,11 Hz, 1 H) 4,19 (t, J=9,84 Hz, 1 H) 3.06 - 3.13 (m, 1 H) 2.95 (dt, J=13.89, 6,79 Hz, 1 H) 2,54 – 2,65 (m, 1 H) 2,22 – 2,29 (m, 1 H) 1,95 (t, J=6,71 Hz, 1 H) 1,84 - 1,92 (m, 1 H) 1,77 - 1,84 (m, 2 H) 1,56 - 1,62 (m, 2 H) 1,55 (br. s., 1 H) 1,52 (s, 3 H) 1,40 - 1,51 (m, 3 H) 1,28 - 1,40 (m, 3 H) 1,14 (s, 9 H) 0,85 (br. s., 2 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 5,01 min m/z $[M+Na]^+$ 794,40 (MET/CR/1416).

Ejemplo 9: Análogos de quinazolina

9.1 Síntesis de los bloques constructivos



[0887] Etapa 1b – Etil 2-hidroxi-3-metil-4-amino-5-ciano-benzoato: Se llevó etanol a un matraz de tres cuellos de 1L y se calentó el solvente hasta 50°C. Se agregó sodio (3.27 g, 142.2 mmol, 2.05 eq.) en una pequeña porción durante 30 minutos. Se continuó el calentamiento hasta que se disolvieron todos los grupos de sodio. Luego se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C, y se agregó acetato de etilpropionilo (10 g, 69,4 mmol, 1,0 eq) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se agregó malononitrilo de etoximetileno (8,47 g, 69,4 mmol, 1,0 eq.) en porciones. La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante otras 2 horas y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante 15 horas con agitación. La solución se neutralizó hasta un pH=7 por medio de la adición lenta de ácido clorhídrico1,M. Entonces se eliminó el solvente en vacío. El residuo se trituró con agua (50 ml) y el sólido obtenido se recogió por medio de filtración. El sólido crudo se lavó con acetato de etilo al 5% en heptano, se filtró y secó bajo alto vacío para obtener 11,9 g (78% de rendimiento) del compuesto base en forma de un polvo amarillo naranja. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11,69 (s, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 4,75 (br. s., 2 H) 4,38 (q, *J*=7,17 Hz, 2 H) 2,07 (s, 3 H) 1,41 (t, *J*=7,10 Hz, 3 H). LC-MS: pureza 89% (UV), t_R 2.09 min m/z $[M+H]^+$ 220,95 (MET/CR/1278)

[0888] Etapa 2b – 2-Hidroxi-3-metil-4-amino-5-ciano-benzoico: Se disolvió hidróxido de litio monohidrato (4,54 g, 108,2 mmol, 2.0 eq.) en agua (75 ml). La solución se diluyó con etanol (75 ml) y se agregó etil 2-hidroxi-3-metil-4-amino-5-ciano-benzoato (11,91 g, 54,07 mmol, 1,0 eq.) en porciones. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 4 horas y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El solvente se eliminó en vacío y el residuo se dividió en porciones entre agua (80 ml) y acetato de etilo / heptano (1:1, 80 ml). Se recogió la capa acuosa, se acidificó hasta un pH=5 con ácido clorhídrico 1,5M y se extrajo con acetato de

etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se eliminó en vacío para producir 9,56 g (92% de rendimiento) del compuesto base en forma de un sólido amarillo que se usó en la Etapa siguiente, sin purificación adicional. RMN ^{1}H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,88 (br. s., 1 H) 2,04 (s, 3 H). LC-MS: pureza 88% (UV), t_R 1,46 min m/z $[M+H]^+$ 193.00(MET/CR/1278).

[0889] Etapa 3b – 2-Metil-3-hidroxi-5-ciano-anilina: Se llevaron 2-hidroxi-3-metil-4-amino-5-ciano-benzoico (9,56 g, 49,74 mmol, 1,0 eq.) y quinolina (25 ml) a un balón de destilación de 50 ml. La suspensión se calentó a 170°C durante 2 horas hasta que dejó de desarrollarse gas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 1M. La fase acuosa se lavó con hexano (3 x 250 ml) para eliminar La quinolina. Luego se acidifico la fase acuosa hasta un pH=5 con ácido clorhídrico 1,5M, lo que condujo a La formación de un sólido que se recogió por medio de filtración. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 200 ml). El sólido se disolvió en los extractos orgánicos combinados y la solución resultante se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se eliminó en vacío para producir 6,41 g (86% de rendimiento) del compuesto base en forma de un sólido amarillo oscuro. RMN ^{1}H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,07 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H) 6,21 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H) 2,00 (s, 3 H). LC-MS: pureza 998% (UV), t_R 1,25 min m/z $[M+H]^+$ 148,90(MET/CR/1278).

[0890] Etapa 4b – 2-Metil-3-metoxi-5-ciano-anilina: Se llevaron 2-metil-3-hidroxi-5-ciano-anilina (6,4 g, 43.2 mmol, 1,0 eq.), carbonato de potasio (5,9 g, 43.2 mmol, 1,0 eq.) y N,N-dimetilformamida (100 ml) a un matraz de 250 ml. Se agregó ioduro de metilo (3.2 g, 51,8 mmol, 1,2 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con solución 30:1 de acetato de etilo / heptano (3 × 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se eliminó en vacío para producir 5,34 g (76%) el compuesto base en forma de un sólido pegajoso de color marrón que se usó en el próximo paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,25 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H) 6,42 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 2,01 (s, 3 H). LC-MS: pureza 96% (UV), t_R 1,57 min m/z $[M+H]^+$ 162.85 (MET/CR/1981).

[0891] Etapa 5b – 2-Amino-3-metil-4-metoxibenzamida: Se disolvió 2-metil-3-metoxi-5-ciano-anilina (1,0 g, 6,15 mmol, 1,0 eq.) en etanol (8 ml). Se agrego solución de hidróxido de sodio 2M (8 ml, 15,4 mmol, 2.5 eq.) y la mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar durante 1 hora y el sólido precipitado se recogió por medio de filtración. Luego se secó el sólido cremoso bajo alto vacío durante 4 horas. Cosecha 1: 629 mg (57% de rendimiento). El filtrado se calentó toda la noche bajo reflujo durante otras 15 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, lo que condujo a la precipitación de más sólido cremoso, el cual se recogió por medio de filtración y se secó bajo alto vacío durante 4 horas. Cosecha 2: 112 mg (10% de rendimiento). En general, se

aislaron 741 mg (67% de rendimiento) del compuesto base, que se usaron en el próximo paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,62 (br. s., 1 H) 7,47 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H) 6,91 (br. s., 1 H) 6,51 (s, 2 H) 6,24 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H) 3.75 (s, 3 H) 1,89 (s, 3 H). LC-MS: pureza 97% (UV), t_R 1,24 min m/z $[M+H]^+$ 180,95 (MET/CR/1278).

[0892] Etapa 6b – 2-[(3-isopropil-tiazol-2-il)-carbonilamino]-3-metil-4-metoxibenzamida: Se agregó cloruro de oxalilo (1,1 ml, 12.6 mmol, 3.6 eq) gota a gota, a temperatura ambiente, a una solución de ácido 4-isopropil-tiazol-2-carboxílico (742 mg, 4,2 mmol, 1,2 eq) en tolueno (7,5 ml). Se siguió agitando a temperatura ambiente hasta que se detuvo el burbujeo. Luego, la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante otra hora. El análisis por LCMS de una alícuota desactivada con metanol reveló que el ácido se convirtió por completo en cloruro del ácido. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el solvente se eliminó bajo vacío. El residuo se diluyó con dioxano seco (7,5 ml). Se agregó diisopropiletilamina (1,2 ml, 7,0 mmol, 2.0 eq.) gota a gota seguida por 2-amino-3-metil-4-metoxibenzamida (629 mg, 3.49 mmol, 1,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El análisis por LCMS mostró una conversión total del material de partida en producto. El solvente se eliminó bajo vacío y el residuo se disolvió con acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (9 ml), agua (9 ml), y salmuera (9 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el solvente en vacío para producir 642 mg (55% de rendimiento, cosecha 1) del compuesto base en forma de un sólido de color marrón pálido.

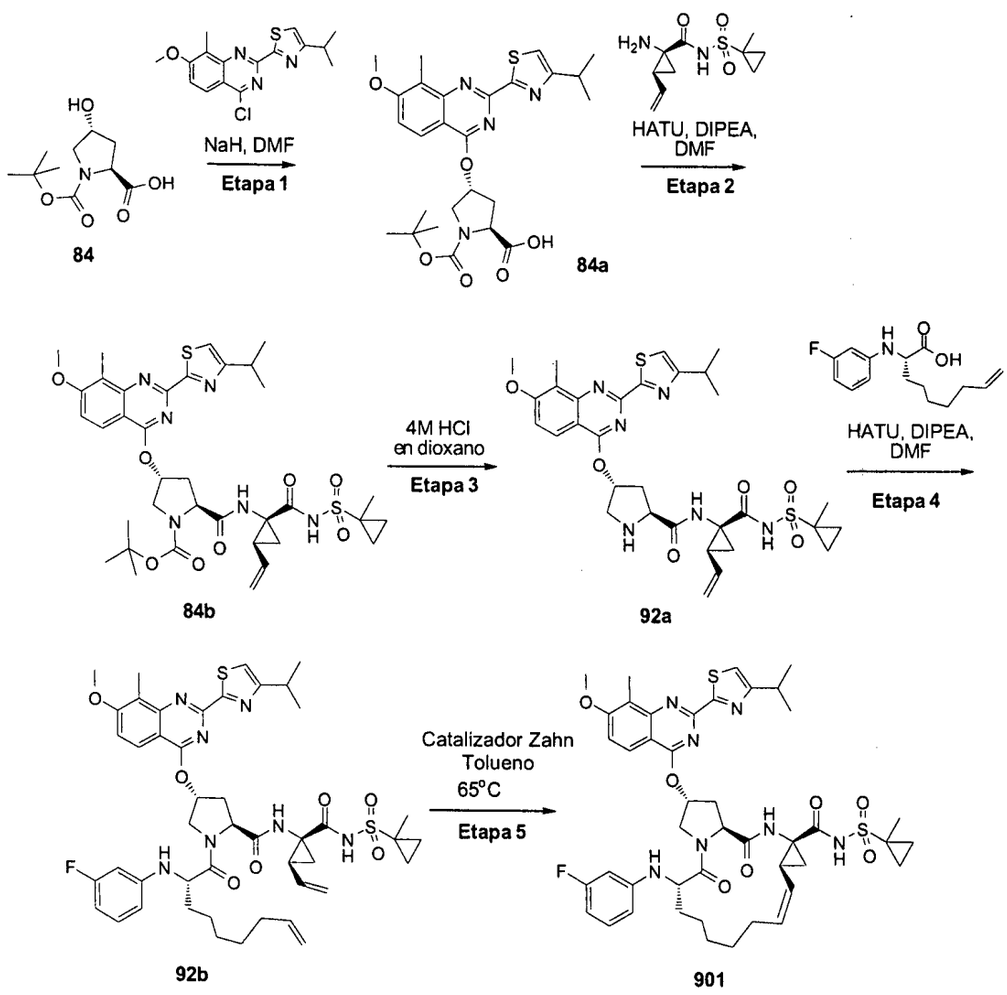
[0893] La fase acuosa se extrajo posteriormente con acetato de etilo (3 × 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se eliminó en vacío para producir 260 mg (22% de rendimiento, cosecha 2) del compuesto base en forma de un sólido blanco. Tanto la cosecha 1 como la 2 mostraron análisis similares. En general, se aislaron 902 mg (78% de rendimiento) del compuesto base. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,26 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,56 (d, *J*=8,70 Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 6,96 (d, *J*=8,70 Hz, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 3.13 (spt, *J*=6,87 Hz, 1 H) 2,00 (s, 3 H) 1,31 (d, *J*=6,87 Hz, 6 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 1,91 min m/z $[M+H]^+$ 334,05 (MET/CR/1278).

[0894] Etapa 7b – 2-(4-isopropiltiazol-2-il)-4-hidroxi-7-metoxi-8-metil-quinazolina: Se llevaron el intermedio de la Etapa 5b (903 mg, 2.71 mmol, 1,0 eq.), etanol (10 ml) y agua (10 ml) a un balón de destilación de 50 ml. Se agrego carbonato de sodio (717 mg, 6,77 mmol, 2.5 eq.) y la mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar durante 16 horas para permitir que el producto se precipite lentamente. El sólido se recogió por medio de filtración, levantando la torta con un poco de etanol frío. Luego el secado bajo alto vacío produjo 666 mg (78% de rendimiento) del compuesto base en forma de un polvo blanco. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,09 (br. s., 1 H) 8,21 (d, *J*=8,70 Hz, 1 H) 7,16 (s, 1

H) 7,11 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H) 3.99 (s, 3 H) 3.15 (spt, *J*=6,79 Hz, 1 H) 2,54 (s, 3 H) 1,36 (d, *J*=7,02 Hz, 6 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 2.41 min m/z $[M+H]^+$ 316,00 (MET/CR/1278).

[0895] Etapa 8b – 2-(4-isopropiltiazol-2-il)-4-cloro-7-metoxi-8-metil-quinazolina: Se llevó 2-(4-isopropiltiazol-2-il)-4-hidroxi-7-metoxi-8-metil-quinazolina (100 mg, 0,35 mmol, 1,0 eq.) en un vial de 10 ml. Se agrego oxicloruro de fósforo (5 ml) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 2 horas. El monitoreo de la mezcla de reacción mediante RMN ^{1}H mostró que el material de partida se había consumido completamente. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el solvente se eliminó bajo vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. Se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 2M en porciones hasta que el pH de la fase acuosa alcanzó 14. Luego se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se eliminó bajo vacío para producir 108 mg (93%) del compuesto base en forma de un sólido de color marrón pálido. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,21 (d, *J*=9,16 Hz, 1 H) 7,75 (d, *J*=9,31 Hz, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 4,06 (s, 3 H) 3.18 (spt, *J*=6,87 Hz, 1 H) 2,57 (s, 3 H) 1,33 (d, *J*=6,87 Hz, 6 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 1,69 min m/z $[M+H]^+$ 333.95 (MET/CR/1278).

9.2 Síntesis del compuesto **901**



[0896] Etapa 1 – (*2S,4R*)-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-[2-(3'-isopropil-tiazol-2yl)-7-metoxi-8-metil-quinazolina-4-oxi]-prolina: Se llevaron (*2S,4R*)-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-hidroxi-prolina (**84**) (35 mg, 0,157 mmol, 1,0 eq.) y *N,N*-dimetilformamida (1,0 ml) a un vial de 10 ml y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. Se agregó hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite, 12 mg, 0,317 mmol, 2.0 eq.) en porciones y la mezcla de reacción se agitó durante otros 10 minutos. 2-(4- isopropiltiazol-2-il)-4-cloro-7-metoxi-8-metil-quinazolina (50 mg, 0,157 mmol, 1,0 eq.) una porción después de otra. Se siguió agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se desactivó con metanol (1 mL) y se agitó por 30 min. Se añadió agua (4 mL) y la fase acuosa se acidificó a pH=3 con 1 M de ácido clorhídrico, lo cual condujo a la formación de un sólido recuperado por filtración. El secado posterior en alto vacío proporcionó 57 mg (rendimiento de 72%) del compuesto base **84a** como un sólido color gris, el cual contenía 2-(4-isopropiltiazol-2-il)-4-metoxi-7-metoxi-8-metil-quinazolina (~8% en peso). El producto se empleó en la siguiente etapa sin purificación. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,97 (d, *J*=9,16 Hz, 2 H) 7,21 (t, 1 H) 7,07 (d, *J*=11,44 Hz, 1 H) 6,05 (d, 1 H) 4,45 - 4,73 (m, 1 H) 4,33 (t, 0 H) 3,97 (d, *J*=2,44 Hz, 3 H) 3,83 - 3,96 (m, 2 H)

3,23 - 3,43 (m, 1 H) 2,67 - 2,80 (m, 1 H) 2,64 (s, 3 H) 2,53 - 2,62 (m, 1 H) 1,76 - 1,83 (m, 1 H) 1,44 (s, 9 H) 1,38 (t, *J*=4,96 Hz, 6 H). LC-MS: pureza 80% (UV), t_R 2,17 min m/z $[M+H]^+$ 529,30 (MET/CR/1278).

[0897] Etapa 2: En un balón de destilación de 25 mL, en nitrógeno, se introdujo (*2S,4R*)-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-[2-(3'-isopropil-tiazol-2il)-7-metoxi-8-metil-quinazolina-4-oxi]-prolina (**84a**) (528 mg, 0,208 mmol, 1,0 eq.) y *N,N*-dimetilformamida (2 mL). Se añadió HATU (103 mg, 0,270 mmol, 1,3 eq.) y diisopropiletilamina (0,217 mL, 1,248 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó por otros 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregó gota a gota sal hidroclorada (*1R,2S*)-1-amino-2-vinil-ciclopropano-1-carbonil-(1'-metil)ciclopropano-sulfonamida (244 mg, 0,208 mmol, 1,0 eq.), previamente disuelta en *N,N*-dimetilformamida (2 mL), durante 15 minutos a 0 °C, y se continuó agitando por dos horas a temperatura ambiente. El seguimiento de la conversión de la reacción mediante una LC-MS mostró que la materia prima se consumió totalmente. Se removió el solvente al vacío y el residuo se dividió en agua (12 mL) y acetato de etilo (12 mL). Se separaron las fases y la acuosa se sometió a una extracción posterior con acetato de etilo (2 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron, y se removió el solvente al vacío para proporcionar 150 mg (rendimiento bruto de 95%) del compuesto base **84b**, el cual se empleó en el siguiente paso sin una purificación posterior. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) ppm 9,98 (br. s., 1 H) 7,91 (d, *J*=9,00 Hz, 1 H) 7,29 - 7,48 (m, 1 H) 7,16 (d, *J*=9,16 Hz, 1 H) 7,02 - 7,10 (m, 1 H) 5,95 (br. s., 1 H) 5,70 - 5,85 (m, 1 H) 5,17 - 5,34 (m, 1 H) 5,05 (d, *J*=10,53 Hz, 1 H) 4,39 (t, *J*=8,01 Hz, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 3,86 - 3,91 (m, 1 H) 3,76 (d, *J*=12,66 Hz, 1 H) 3,24 (dt, *J*=13,73; 6,87 Hz, 1 H) 2,70 - 2,77 (m, 3 H) 2,38 - 2,54 (m, 1 H) 2,14 - 2,28 (m, 1 H) 1,82 - 2,02 (m, 1 H) 1,70 - 1,82 (m, 1 H) 1,58 - 1,70 (m, 1 H) 1,47 (s, 3 H) 1,38 - 1,45 (m, 9 H) 1,34 - 1,36 (m, 2 H) 1,31 - 1,33 (m, 6 H) 0,73 - 0,87 (m, 2 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 2,36 min m/z $[M+H]^+$ 754,90 (MET/CR/1981).

[0898] Etapa 3: En una ampolla de 10 mL se introdujo el compuesto **84b** (160 mg, 0,211 mmol, 1,0 eq.) y dioxano (1,5 mL). Se añadió gota a gota 4 M de HCl en dioxano (1,5 mL) y se agitó la mezcla de reacción durante una hora a temperatura ambiente. El análisis LC-MS mostró el consumo total de la materia prima. Se removió el solvente al vacío y el residuo se secó en alto vacío durante 4 horas para obtener 137 mg (rendimiento de 99%) del compuesto base **92a** como un sólido amarillo. LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 1,48 min m/z $[M+H]^+$ 655,30 (MET/CR/1981).

[0899] Etapa 4: En una ampolla de 10 mL, en nitrógeno, se introdujo ácido (*2S*)-2-(3-fluoro-fenilamino)-no-8-enoico (55 mg, 0,209 mmol, 1,0 eq.) y N,N-dimetilformamida (2,1 mL). Se añadió HATU (103 mg, 0,271 mmol, 1,3 eq.) y diisopropiletilamina (0,22 mL,

1,26 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por otros 30 minutos. Se agregó una porción única del compuesto **92a** (sal HCl, 137 mg, 0,21 mmol, 1,0 eq.) y se continuó agitando por otras 2 horas a temperatura ambiente. El seguimiento de la conversión de la reacción mediante una LC-MS mostró el consumo total de la materia prima. Se removió el solvente al vacío y el residuo se dividió en acetato de etilo (5 mL) y agua (5 mL). Posteriormete, la fase orgánica se lavó con agua (5 mL × 4), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta secarla. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna flash, empleando un gradiente de diclorometano / acetato de etilo. Después de combinar las fracciones pertinentes, se removió el solvente al vacío para obtener 72 mg (38%) del compuesto base **92b** como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,17 (br. s., 1 H) 7,83 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H) 7,39 (br. s., 1 H) 7,15 (d, *J*=9,00 Hz, 1 H) 6,36 (br. s., 2 H) 6,13 - 6,25 (m, 2 H) 5,71 - 5,87 (m, 2 H) 5,22 (d, *J*=17,09 Hz, 1 H) 5,10 (d, *J*=10,53 Hz, 1 H) 4,98 (d, *J*=17,09 Hz, 1 H) 4,92 (d, *J*=9,92 Hz, 1 H) 4,57 - 4,84 (m, 1 H) 4,50 (t, *J*=8,24 Hz, 1 H) 4,04 - 4,20 (m, 3 H) 3,99 (s, 3 H) 3,18 - 3,34 (m, 1 H) 2,64 (s, 3 H) 2,42 - 2,59 (m, 2 H) 2,13 (q, *J*=8,80 Hz, 1 H) 1,94 - 2,03 (m, 2 H) 1,60 - 1,87 (m, 4 H) 1,52 - 1,60 (m, 1 H) 1,51 (s, 3 H) 1,43 - 1,50 (m, 2 H) 1,39 (d, *J*=5,95 Hz, 6 H) 1,28 - 1,37 (m, 3 H) 1,21 - 1,27 (m, 3 H) 0,91 (d, *J*=6,41 Hz, 1 H) 0,87 (br. s., 1 H) 0,80 - 0,86 (m, 1 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 2,54 min m/z $[M+H]^+$ 901,95 (MET/CR/1981).

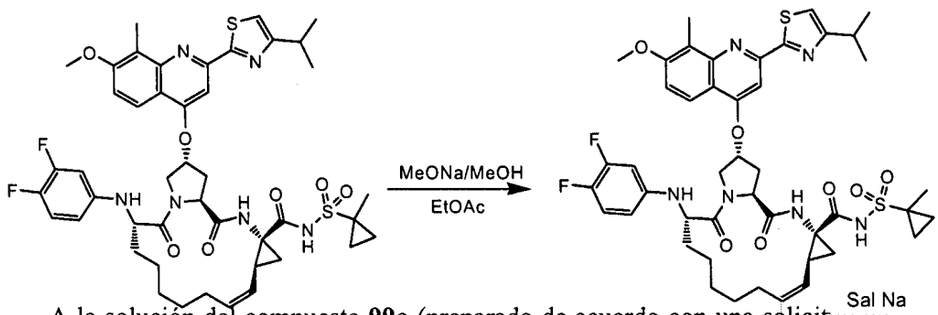
[0900] Etapa 5: En un matraz de 25 mL se vertió compuesto **92b** (70 mg, 0,076 mmol, 1,0 eq.) y tolueno (7 mL). Se añadió carbón decolorante (21 mg) y la suspensión se calentó a 65 °C por 20 min. Se removió el carbón mediante filtración y la pasta se enjuagó con más tolueno (3,5 mL). Posteriormente, el filtrado se transfirió a un balón de destilación de 25 mL y se desgasificó haciendo burbujear nitrógeno en el solvente por 15 min (es importante mantener la mezcla de reacción en una atmósfera protectora de nitrógeno). Se añadió un catalizador Zhan (1,0 mg, 2 mol%) y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C por otros 20 min, con un burbujeo constante de gas nitrógeno a través de la mezcla de reacción (mediante una aguja). Durante este tiempo, el color de la mezcla de reacción cambió de amarillo pálido a un color pajizo (conversión de 90% mediante una LC-MS-UV). Se agregó otra parte de catalizador (1,0 mg, 2 mol%) y la mezcla de reacción se agitó por otros 20 min. El análisis LCMS-UV mostró un consumo total de la materia prima. El solvente se removió al vacío.

[0901] El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna flash, empleando un gradiente metanol / diclorometano (de diclorometano puro a 0,5% metanol en diclorometano). Después de combinar las fracciones pertinentes y de remover el solvente, se aisló 16 mg (24%) del compuesto base **901** como un sólido color beige. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) d ppm 10,23 (br. s., 1 H) 7,79 (d, *J*=9,00 Hz, 1 H) 7,36 (br. s., 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,08 (d,

J=9,00 Hz, 1 H) 6,82 - 6,92 (m, 1 H) 6,22 - 6,33 (m, 3 H) 6,14 (d, *J*=11,14 Hz, 1 H) 5,67 - 5,81 (m, 1 H) 5,02 (t, *J*=9,61 Hz, 1 H) 4,61 (t, *J*=7,48 Hz, 1 H) 4,33 - 4,45 (m, 1 H) 4,25 - 4,33 (m, 1 H) 4,11 - 4,24 (m, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 3,25 - 3,42 (m, 1 H) 2,70 - 2,79 (m, 1 H) 2,65 (s, 3 H) 2,55 - 2,62 (m, 1 H) 2,45 - 2,55 (m, 1 H) 2,13 - 2,22 (m, 1 H) 1,91 - 2,07 (m, 2 H) 1,90 (dd, *J*=7,78; 6,10 Hz, 1 H) 1,77 - 1,87 (m, 4 H) 1,56 (br. s., 1 H) 1,51 (s, 3 H) 1,49 (br. s., 2 H) 1,43 (d, *J*=7,02 Hz, 6 H) 1,28 - 1,39 (m, 2 H) 1,19 - 1,24 (m, 1 H) 0,84 (dd, *J*=3,51; 2,44 Hz, 2 H). LC-MS: pureza 98% (UV), t_R 4,99 min m/z $[M+H]^+$ 874,40 (MET/CR/1426).

Ejemplo 10: Sales de sodio

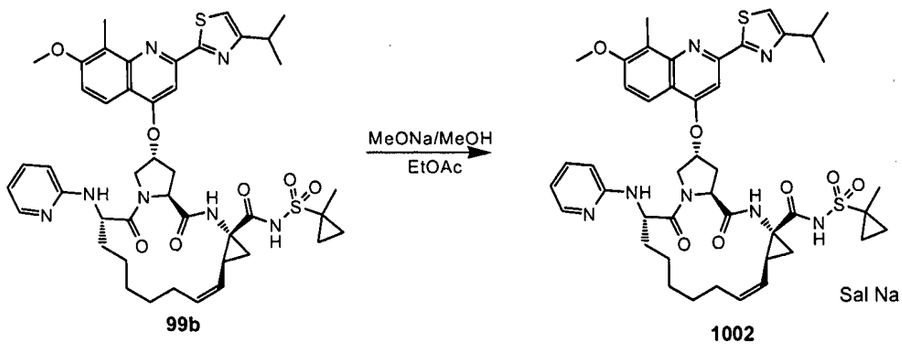
10.1 Síntesis del compuesto **1001**



99a 1001

[0902] A la solución del compuesto **99a** (preparado de acuerdo con una solicitud de patente en trámite junto con la presente, US N° 12/423,681) (1 eq.) en EtOAc se añadió lentamente MeONa (1 eq.) / MeOH solución (30%) a 0 °C, la mezcla se agitó por una hora a 0 °C. Posteriormente, el solvente se removió al vacío para obtener el compuesto **1001** como un sólido de color amarillo claro. 56 mg, 98%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 891.

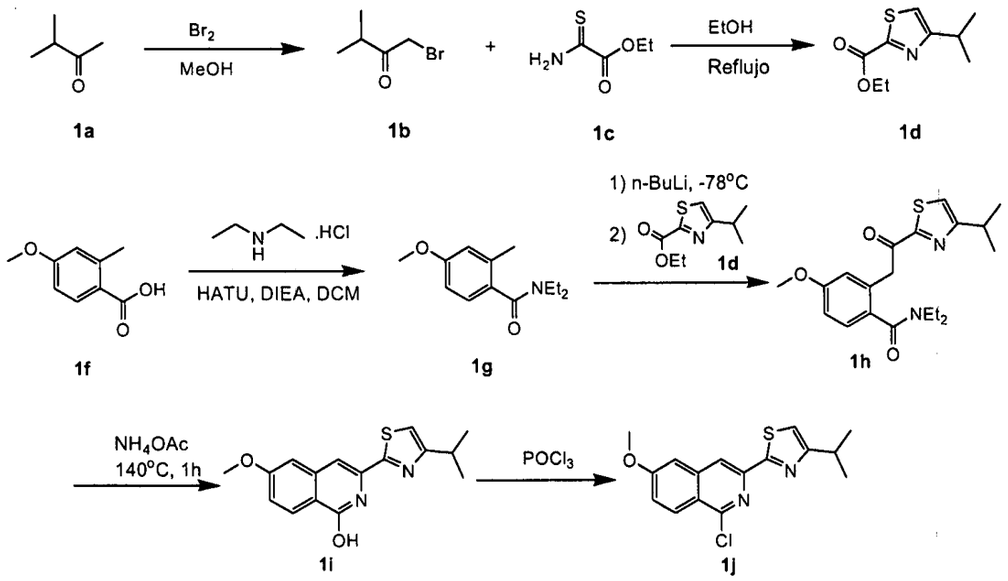
10.2 Síntesis del compuesto **1002**



99b 1002

[0903] A la solución del compuesto **99b** (50 mg, 0,06 mmol) en EtOAc (2 mL) se añadió lentamente MeONa (3,2 mg, 0,06 mmol) y MeOH (0,5 mL) a 0 °C, la mezcla se agitó por una hora a 0 °C. Posteriormente, se evaporó el solvente para obtener el compuesto **1002** en forma de sólido amarillo claro. 53 mg, 100%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 856,2.

10.3 Síntesis de la unidad estructural



[0904] A una solución del compuesto **1a** (5 g, 58 mmol) en metanol (30 mL) se añadió bromina (9,26 g, 58 mmol). Se dejó proseguir la reacción por debajo de 10 °C. Posteriormente, se siguió agitando por 30 min a temperatura ambiente, antes de agregar agua (18 mL). Al cabo de 15 min, la mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo cuatro veces con dietiléter. Los extractos de éter se lavaron sucesivamente con solución Na_2CO_3 al 10%, agua y salmuera, se secaron en Na_2SO_4, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto **1b** como un líquido (5 g, 52%). RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ 3,99 (s, 2 H), 3,05-2,95 (m, 1 H), 1,17 (d, *J*=6,8 Hz, 6 H).

[0905] A una solución en ebullición del compuesto **1c** (4 g, 30 mmol) en etanol (30 mL) se añadió gota a gota el compuesto **1b** (5 g, 30 mmol) durante 15 min. La solución se calentó a reflujo durante una hora. Posteriormente, se introdujo en 100 mL de agua helada y se alcalinizó con una solución concentrada de amoníaco. Luego, esta mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna con diclorometano para obtener 4,4 g del producto objetivo **1d** (73%). RMN ^{1}H (CDCl3): 7,12 (s, 1 H),4,47-4,37 (m,2 H), 3,23-3,14 (m, 1 H),1,37 (t, *J*=9,2 Hz, 3 H), 1,27 (d, *J*=9,2 Hz, 6 H).

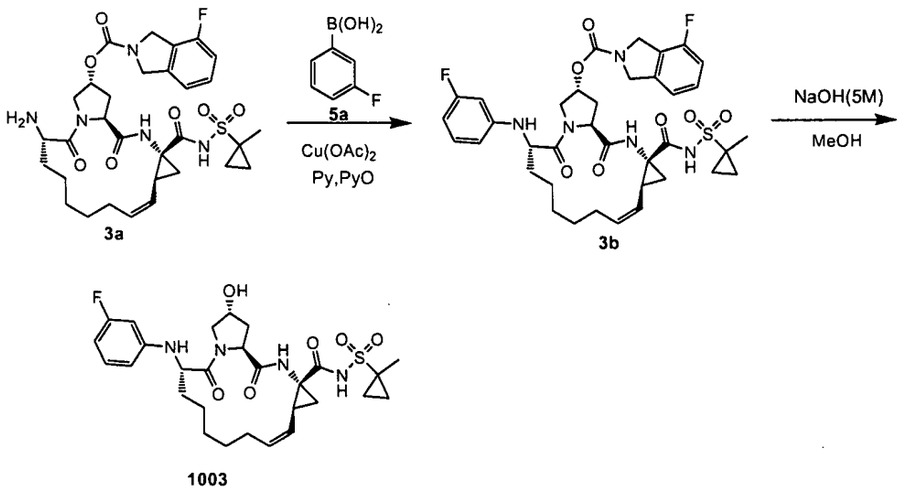
[0906] En un matraz (100 mL) se vertió el compuesto **1f** (4,4 g, 26,5 mmol) y CH_2Cl_2 (50 mL). A la mezcla se añadió HATU (15 g, 40 mmol) y DIEA (13,7 g, 106 mmol), clorhidrato de dietilamina (3,49 g, 31,8 mmol). La mezcla resultante se agitó por 12 horas a temperatura ambiente. Una vez que la materia prima se consumió, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de sodio y se concentró al vacío hasta obtener un aceite amarillo. Éste se aisló mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (eluido con PE:EA=3:1) para obtener **1g** en forma de aceite amarillo (5,5 g, 94%).

[0907] A una solución del compuesto **1g** (300 mg, 1,36 mmol) en THF anhidro (10 mL) a -78 °C, en nitrógeno, se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M solución en hexano, 1,11 mL, 2,78 mmol). La solución se mantuvo a -78 °C por otros 30 min. Posteriormente, se agregó gota a gota una solución del compuesto **1d** (320 mg, 1,6 mmol) en THF anhidro (3 mL). Después de agitarla durante 2 horas, la solución se dividió en agua helada y EtOAc. La purificación mediante una cromatografía en columna proporcionó el compuesto **1h** (400 mg, 79%) como un aceite de color amarillo.

[0908] Se calentó una mezcla del compuesto **1h** (190 mg, 0,51 mmol) y acetato de amonio (1,17 g, 15,2 mmol) a 140 °C mediante microondas por 15 min; luego, se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió en agua helada y CH_2Cl_2, se secó y se filtró en sílice para obtener el compuesto **1i** (100 mg, 65%) como un sólido color blanco.

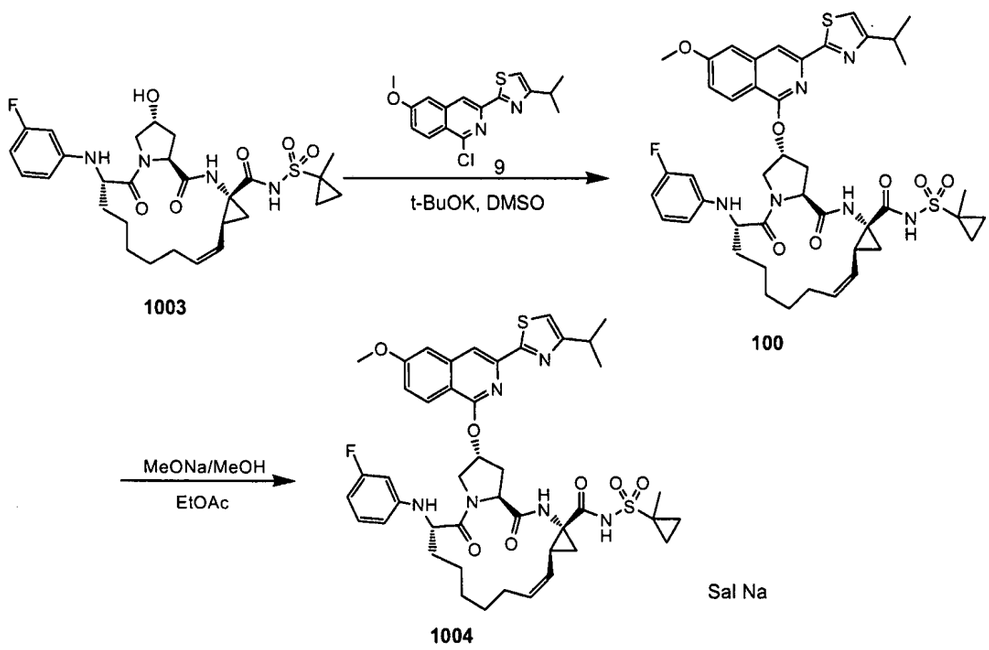
[0909] Se introdujo en un matraz compuesto **1i** (30 mg) y $POCl_3$ (2 mL). Se calentó a reflujo durante 4 horas. La TLC mostró que la reacción había concluido. La mezcla se vertió en agua helada. Se neutralizó con amoníaco y se extrajo con EtOAc. Posteriormente, se secó en sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener el compuesto **1j** (10 mg, 31%).

10.4 Preparación del compuesto **1003**



[0910] Una mezcla del compuesto **3a** (350 mg, 0,54 mmol.), ácido borónico **5a** (228 mg, 1,63 mmol.), $Cu(OAc)_2$ (295 mg, 1,63 mmol.), piridina (43 mg, 5,4 mmol.), piridina N-óxido (513 mg, 5,4 mmol.) y tamices moleculares 4Å en diclorometano (20 mL) se agitó por 12 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de oxígeno. Se realizó un seguimiento de la reacción mediante una LC-MS. Una vez concluida la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna flash para proporcionar el compuesto **1003** (170 mg, 42,6%).

10.5 Síntesis de los compuestos **1004**

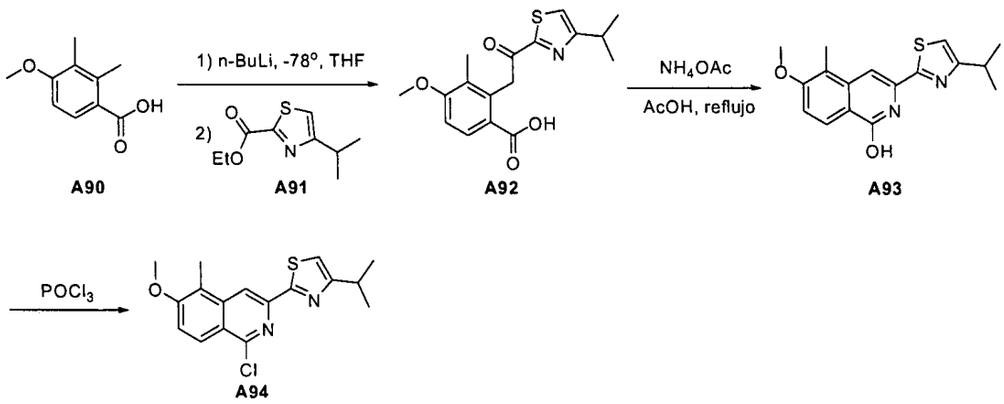


1003 **100** **1004**

[0911] Se vertió en un matraz compuesto **1003** (96 mg, 0,156 mmol), t-BuOK (87 mg, 0,78 mmol) y DMSO (2 mL), en una atmósfera de nitrógeno, y se agitó por 20 min a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió el compuesto **9** (74 mg, 0,234 mmol) y la mezcla se agitó por 12 horas. La LC-MS mostró el término de la reacción, la cual se detuvo con agua helada. La mezcla se acidificó con HCl (aq) (1 N) a pH=5-6, y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto. Éste se purificó mediante una HPLC preparativa para obtener el compuesto **100** (30 mg, 21%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 859,2.

[0912] A una solución del compuesto **100** (62,0 mg, 0,07 mmol) en EtOAc se añadió lentamente MeONa (1 eq.) / MeOH solución (30%) a 0 °C, la mezcla se agitó a 0 °C por una hora. Posteriormente, se evaporó el solvente al vacío para obtener sal Na del compuesto **100** en forma de un compuesto **1004** sólido y de color amarillo claro. 63,6 mg, 100%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 858,9.

10.6 Síntesis de los compuestos **1005** y **1006**



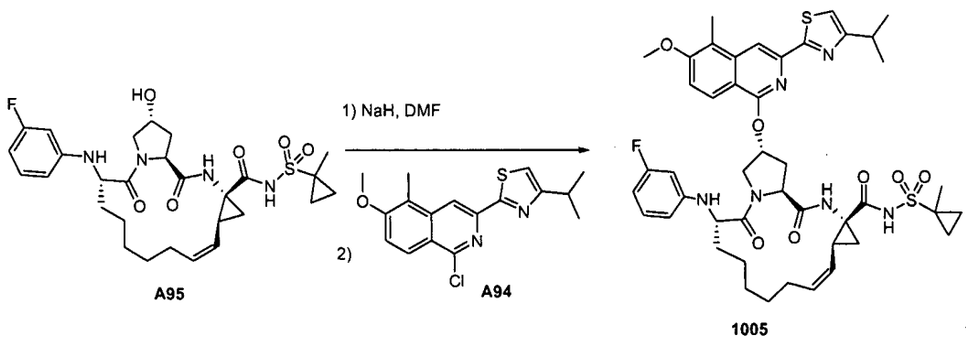
[0913] Preparación del precursor: A una solución del compuesto **A90** (1,8 g, 10 mmol) en THF anhidro (40 mL) a -78 °C en nitrógeno se añadió, gota a gota, n-BuLi (2,5 M solución en hexano, 12 mL, 30 mmol. La solución se mantuvo a -78 °C por 30 min más. Posteriormente, se añadió gota a gota una solución del compuesto **A91** (2,4 g, 12 mmol) en THF anhidro (10 mL). Al terminar la adición, se dejó calentar la mezcla de reacción lentamente a temperatura ambiente y se agitó por 12 horas. La reacción se supervisó mediante una LC-MS. La reacción se detuvo con NH_4Cl (aq) saturado a 0 °C, y se ajustó a un pH=4-5. La mezcla se extrajo con EtOAc (40 mL × 3), los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una HPLC de fase inversa para obtener el compuesto **A92** (750 mg, 22,5%) en forma de sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,45 (brs, 1 H), 7,84 (d, J =8,8 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,00 (d, J =8,8 Hz, 1 H), 4,89 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,21-3,13 (m, 1 H), 2,08 (s, 3 H), 1,32 (d, J =6,8 Hz, 6 H).

[0914] A una mezcla del compuesto **A92** (250 mg, 0,75 mmol) y ácido acético (2 mL) se añadió NH_4OAc (2 g, 26,25 mmol), la mezcla resultante se calentó a 130 °C durante 5 horas. La reacción se supervisó mediante una LC-MS. Una vez consumida la materia prima, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (20 mL × 3). Los extractos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ (aq) saturado y salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se aisló mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (eluido con PE:EA = 4:1) para obtener el compuesto **A93** (230 mg, 88%) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,61 (brs, 1 H), 8,25 (d, J =8,8 Hz, 1 H), 7,03 (d, J =8,8 Hz, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,08-3,00 (m, 1 H), 2,34(s, 3 H), 1,27 (d, J =6,8 Hz, 6 H).

[0915] Se introdujo en un matraz compuesto **A93** (300 mg, 096 mmol) y $POCl_3$ (20 mL), la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La TLC mostró el término de la reacción. Después de enfriarlo a temperatura ambiente, se removió la mayor parte del $POCl_3$ a presión

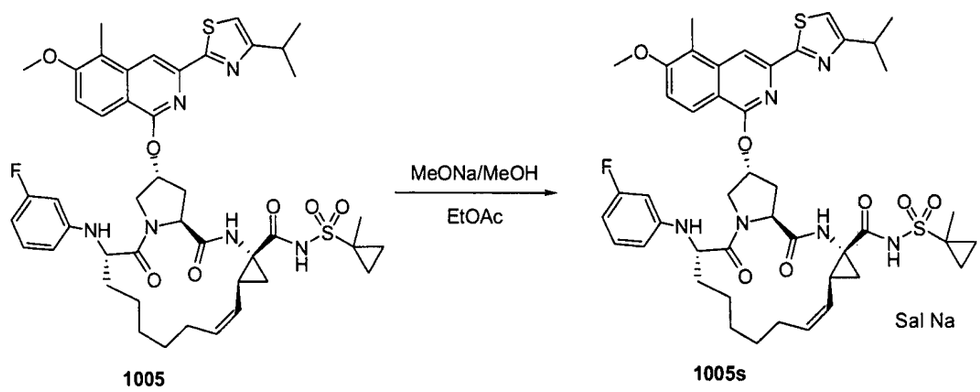
reducida. El residuo se diluyó con agua helada, se neutralizó con $NaHCO_3$ (aq) saturado y se extrajo con EtOAc (30 mL × 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron al vacío para obtener el compuesto **A94** como un sólido de color blanquecino (220 mg, 68%).

[0916] Preparación del compuesto **1005**:



[0917] En un matraz seco y purgado con nitrógeno se añadió el compuesto **A95** (200 mg, 0,.347 mmol) y DMF (6 mL). A la solución resultante se agregó, en porciones, NaH (60% de dispersión en aceite mineral, 140 mg, 3,47 mmol). La mezcla se agitó por una hora a temperatura ambiente; luego, se añadió el compuesto **A94** (127 mg, 0,382 mmol) y se siguió agitando por 12 horas. La LC-MS mostró que la reacción había terminado. La reacción se detuvo añadiendo agua, la capa acuosa se acidificó con 1 N. HCl a pH≈5-6, y se extrajo con EtOAc (30 mL × 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **1005** (60 mg, 20%) como un sólido de color blanquecino. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 873,3.

[0918] Preparación de los compuesto **1005S**:

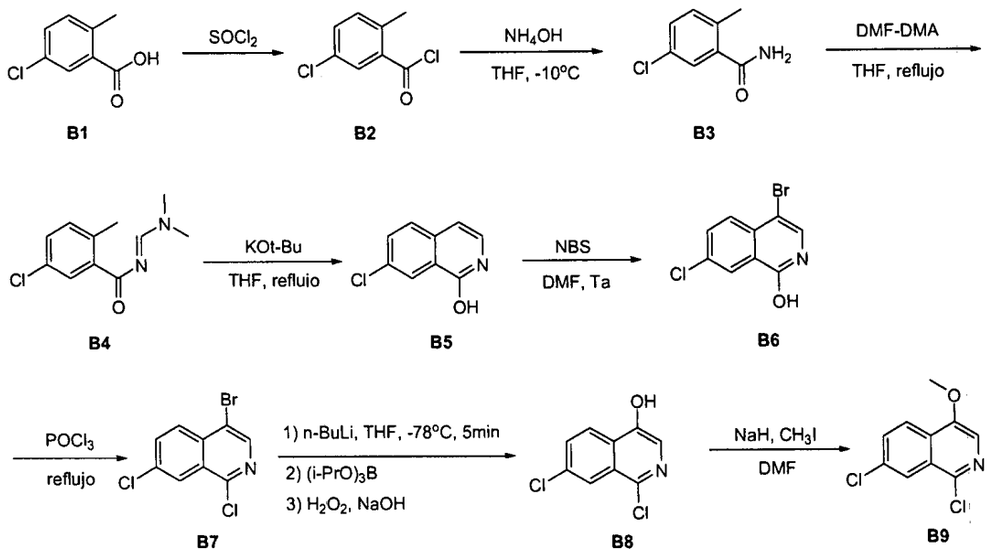


A una solución del compuesto **1005** (60 mg, 0,07 mmol) en EtOAc (5 mL) se añadió lentamente MeONa (1 eq.) / MeOH solución (30%) a 0 °C, la mezcla se agitó por una hora a 0 °C. Posteriormente, se evaporó el solvente al vacío para obtener la sal Na del compuesto **1005**

(compuesto **1005S**) como un sólido de color blanquecino (63 mg, 100%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 873,4.

Ejemplo 11:

11.1 Síntesis de los compuestos **1101** y **1101S**



[0919] Preparación del precursor: Se calentó lentamente una suspensión acuosa del compuesto **B1** (20 g, 0,18 mol) en cloruro de tionilo (42,3 mL, 0,54 mol) a un reflujo suave y se mantuvo a esta temperatura por 2 horas. Posteriormente, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se removió el exceso de cloruro de tionilo al vacío. El residuo se introdujo en DCM anhidro (50 mL) y el solvente se removió al vacío. Posteriormente, el producto se disolvió en THF anhidro (80 mL), y la solución resultante se empleó directamente en el siguiente paso.

[0920] A una solución al 30% de amoníaco (70 mL) en agua (250 mL), enfriada en un baño de hielo y sal (-10 °C), se agregó gota a gota una solución del compuesto **B2** en THF (0,18 mol). Una vez concluida la adición, la mezcla de reacción resultante se agitó por una hora a -10°C. Se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se decantó. Posteriormente, el sólido que quedó en el recipiente de reacción se trituró con agua (50 mL). Luego, se repitió este proceso de decantación y trituración. El sólido restante se filtró y se recuperó la torta de filtración. El sólido se secó al vacío para obtener el compuesto **B3** en forma de cristal blanco (16,5 g, 54%).

[0921] Se calentó a reflujo una mezcla del compuesto **B3** (16,5 g, 0,1 mol), DMF-DMA (16 mL, 0,12 mol) y THF anhidro (200 mL) y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas. Posteriormente, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se removieron los volátiles al vacío. El residuo se recristalizó a partir de *n*-hexano (200 mL) para obtener compuesto **B4** en forma de agujas blancas (19,5 g, 87%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,50

(s, 1 H), 7,98 (d, *J*=4,0 Hz, 1 H), 7,20 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,06 (d, *J*=4,0 Hz, 1 H), 3,12 (d, *J*=4,0 Hz, 6 H), 2,5 (s, 3 H).

[0922] Una mezcla de compuesto **B4** (19,5 g, 87 mmol) y KO*t*Bu (19,5 g, 174 mmol) en THF (250 mL) se calentó a reflujo y se agitó a esta temperatura por 2 horas. Posteriormente, se redujo el volumen de la mezcla de reacción destilando aproximadamente 100 mL de solvente. La solución resultante se vertió cuidadosamente en agua (1 L) y la mezcla obtenida se filtró. El sólido recuperado se lavó a fondo con agua, se secó al vacío de un día para otro para obtener el compuesto **B5** en forma de un polvo blanquecino (9,8 g, 63%).

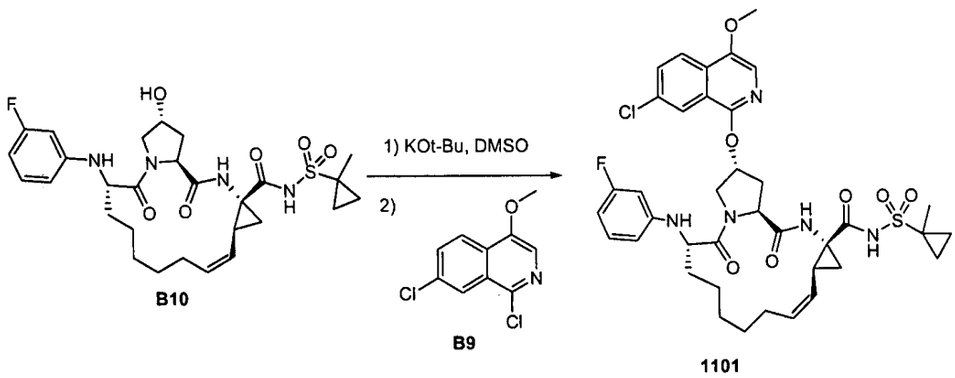
[0923] Se introdujo en un matraz compuesto **B5** (9,84 g, 54,8 mmol), NBS (9,75 g, 54,8 mmol) y DMF (300 mL). Se agitó la mezcla de reacción por 2 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se realizó un seguimiento de la reacción mediante una TLC. Una vez concluida la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (150 mL × 3). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se removió el solvente a presión reducida para proporcionar el compuesto **B6** (6,8 g, 48%), el cual se empleó en el siguiente paso sin purificación. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,27 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 7,88 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H), 7,81 (dd, *J*=2,0; 8,4 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H).

[0924] Se calentó lentamente una solución heterogénea de compuesto **B6** (6,8 g, 26,4 mmol) en $POCl_3$ (80 mL) a reflujo por 4 horas. Posteriormente, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró al vacío a fin de remover el $POCl_3$ en exceso. El residuo se introdujo en agua helada y se neutralizó cuidadosamente con $NaHCO_3$ hasta alcanzar una mezcla ligeramente alcalina (pH=8). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (100 mL × 3), se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna para obtener el compuesto **B7** (7,0 g, 95,8%).

[0925] A una solución del compuesto **B7** (1,0 g, 3,6 mmol) en THF a -78 °C se añadió, gota a gota, n-BuLi (2,5 M en hexano, 11,5 mL, 28,6 mmol) durante 15 min a través de una jeringa. La solución resultante se agitó por 10 min. Posteriormente, se agregó $(i\text{-}PrO)_3B$ (3 mL, 7,2 mmol) gota a gota a través de una jeringa durante 10 min. La mezcla de reacción resultante se agitó por 6 horas de -78 °C a temperatura ambiente. Después de verificar mediante una TLC si la reacción había concluido, se enfrió la mezcla de reacción a -78 °C y se agregó una solución de H_2O_2 (30%, 4 mL, 38,8 mmol) gota a gota a través de una jeringa durante 10 min, seguido de la adición de NaOH (144 mg, 3,6 mmol). Se removió el baño de enfriamiento y se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente mientras se agitaba por dos horas. Tras confirmar que la reacción había terminado mediante una TLC, la mezcla de reacción se enfrió a -40 °C. Además, se agregó gota a gota una solución de Na_2SO_3 (4,5 g) en 20 mL de agua, a través de una jeringa, como una forma de enfriar el exceso de H_2O_2, durante 30 min.

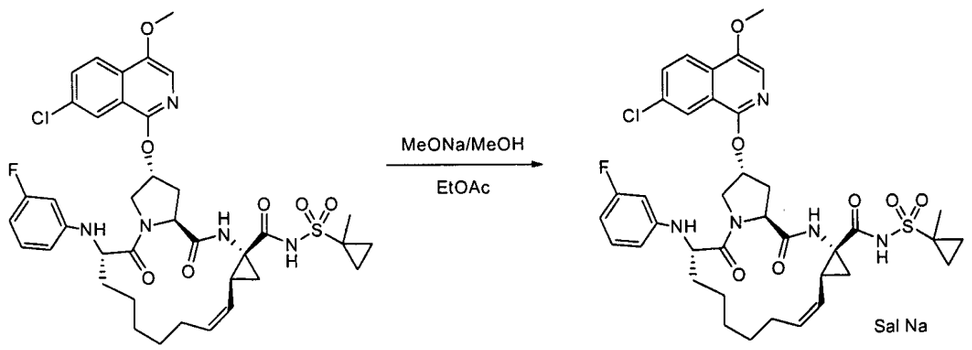
Posteriormente, se acidificó la solución resultante con HCl (aq) (6 M) a 0 °C hasta alcanzar pH=6; luego, se diluyó con EtOAc y se decantó a un embudo separador. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se removió el solvente a presión reducida. El producto bruto se lavó con DCM, mientras el sólido se recuperó por filtración y se secó para obtener el compuesto **B8** (300 mg, 39%).

[0926] A una solución del compuesto **B8** (180 mg, 0,84 mmol) en DMF (8 mL) se añadió, una porción después de otra, NaH (60%, 40 mg, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C por 30 min en nitrógeno. Posteriormente, se agregó CH_3I (0,07 mL, 1,26 mmol) y se siguió agitando por 3 horas a 25 °C. La reacción se supervisó mediante una TLC. Una vez concluida la reacción, la mezcla se introdujo en agua helada, se neutralizó con HCl (aq) (1 M) y se extrajo con EtOAc (40 mL × 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, y el solvente se removió a presión reducida. El producto bruto se purificó con una TLC preparativa para obtener el compuesto **B9** (120 mg, 62,5%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,18 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,16 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,67 (dd, *J*=2,0, 12 Hz, 1 H), 4,05 (s, 3 H).



B10 **B9** **1101**

[0927] Preparación del compuesto **1101**: Se introdujo compuesto **B10** (170 mg, 0,295 mmol) y DMSO (4 mL) en un matraz, la solución se purgó con nitrógeno y, luego, se agregó KO*t*-Bu (166 mg, 1,475 mmol). La mezcla se agitó por una hora a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió compuesto **B9** (73 mg, 0,32 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La LC-MS mostró el término de la reacción, la cual se detuvo con agua helada. La mezcla se acidificó con HCl (aq) (1 M) a pH=5-6, y se extrajo con EtOAc (40 mL × 3). La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener un producto bruto. Éste se purificó mediante una HPLC preparativa para obtener compuesto **1101** (58 mg, 25,6%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 768,2.

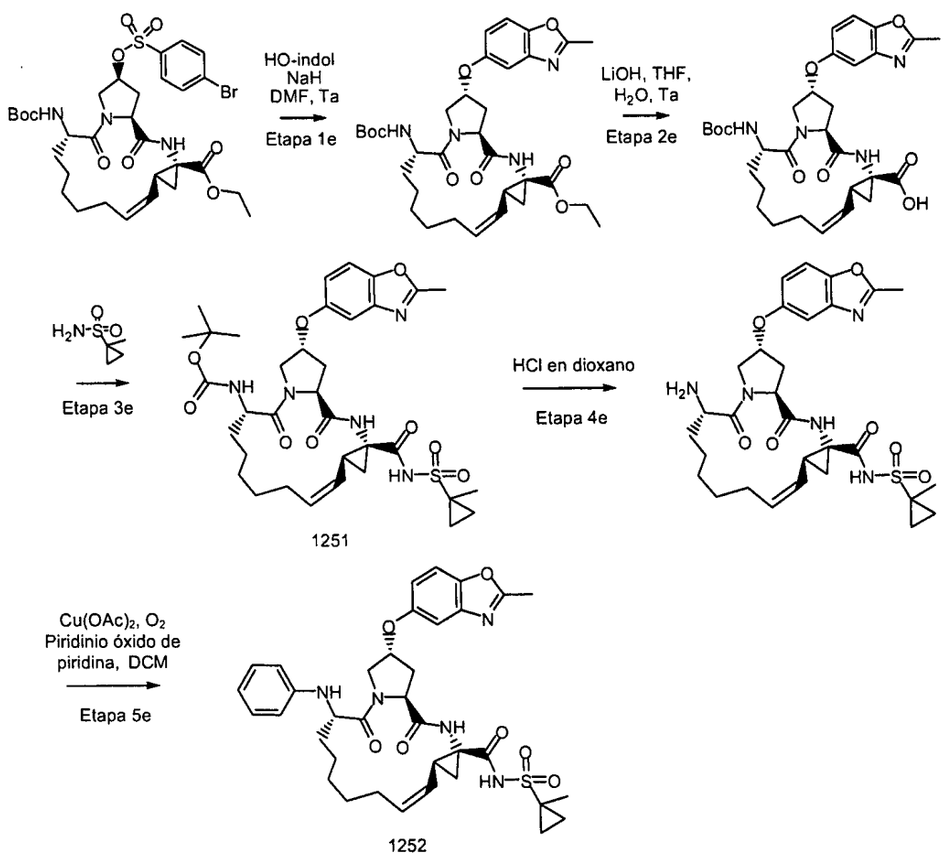


1101 1101S

[0928] Preparación del compuesto **1101S**: A una solución del compuesto **1101** (58 mg, 0,0755 mmol) en EtOAc (2 mL) se añadió lentamente MeONa (1 eq.) / MeOH solución (30%) a 0 °C, la mezcla se agitó a 0 °C por 1 h. Posteriormente, el solvente se evaporó al vacío para obtener sal Na de **1101** (compuesto **1101S**) (59,5 mg, 100%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 768,2.

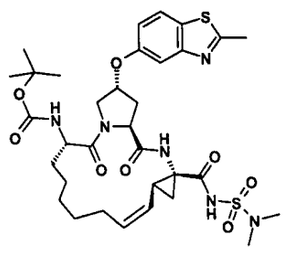
Ejemplo 12

12.1: Síntesis de los compuestos **1251-1253**



[0929] El compuesto **1251** se preparó de acuerdo con el método de preparación del compuesto **702** descrito anteriormente en la sección 7.2. 14,5 mg (14%) en forma de sólido blanco tras la HPLC preparativa. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,07 (s, 1 H) 7,37 (d, J=8,85 Hz, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 6,86 (dd, J=8,70; 2,44 Hz, 1 H) 6,79 (br. s., 1 H) 5,72 (q, J=8,75 Hz, 1 H) 5,18 - 5,28 (m, 1 H) 5,09 (br. s., 1 H) 5,00 (t, J=9,54 Hz, 1 H) 4,58 (t, J=7,93 Hz, 1 H) 4,24 - 4,40 (m, 2 H) 3,83 - 3,95 (m, 1 H) 2,63 (s, 3 H) 2,55 (dd, J=7,93; 3,20 Hz, 3 H) 2,30 (q, J=8,65 Hz, 1 H) 1,85 - 1,97 (m, 2 H) 1,74 - 1,85 (m, 2 H) 1,66 (br. s., 4 H) 1,51 - 1,55 (m, 1 H) 1,49 (s, 3 H) 1,46 -1,51 (m, 1 H) 1,42 - 1,44 (m, 1 H) 1,37 (s, 9 H) 1,24 - 1,34 (m, 2 H) 0,78 - 0,89 (m, 2 H). LC-MS: pureza 99% (UV), t_R 4,71 min m/z $[M+H]^+$ 714,30 (MET/CR/1416).

[0930] El compuesto **1252** se preparó de acuerdo con el método de preparación del compuesto **802** descrito anteriormente en la sección 8.2. 10,4 mg (33%) como un sólido blancuzco después de la HPLC preparativa. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d^6) δ ppm 10,88 (br. s., 1 H) 9,01 (br. s., 1 H) 7,58 - 7,62 (m, 1 H) 7,29 - 7,31 (m, 1 H) 6,91 - 6,95 (m, 1 H) 6,86 - 6,91 (m, 2 H) 6,45 - 6,52 (m, 2 H) 5,58 - 5,68 (m, 2 H) 5,27 - 5,32 (m, 1 H) 5,00 - 5,05 (m, 1 H) 4,41 (dd, J=8,85; 7,93 Hz, 1 H) 4,18 - 4,28 (m, 2 H) 3,85 - 3,91 (m, 1 H) 2,57 - 2,60 (m, 3 H) 2,23 - 2,32 (m, 2 H) 1,71 - 1,87 (m, 2 H) 1,56 - 1,60 (m, 1 H) 1,46 - 1,51 (m, 2 H) 1,39 - 1,44 (m, 3 H) 1,37 - 1,39 (m, 3 H) 1,25 - 1,31 (m, 2 H) 1,19 - 1,25 (m, 3 H) 1,13 - 1,19 (m, 2 H) 0,82 - 0,92 (m, 3 H). LC-MS: pureza 99% (UV), t_R 4,80 min m/z $[M+H]^+$ 690,05 (MET/CR/1416).

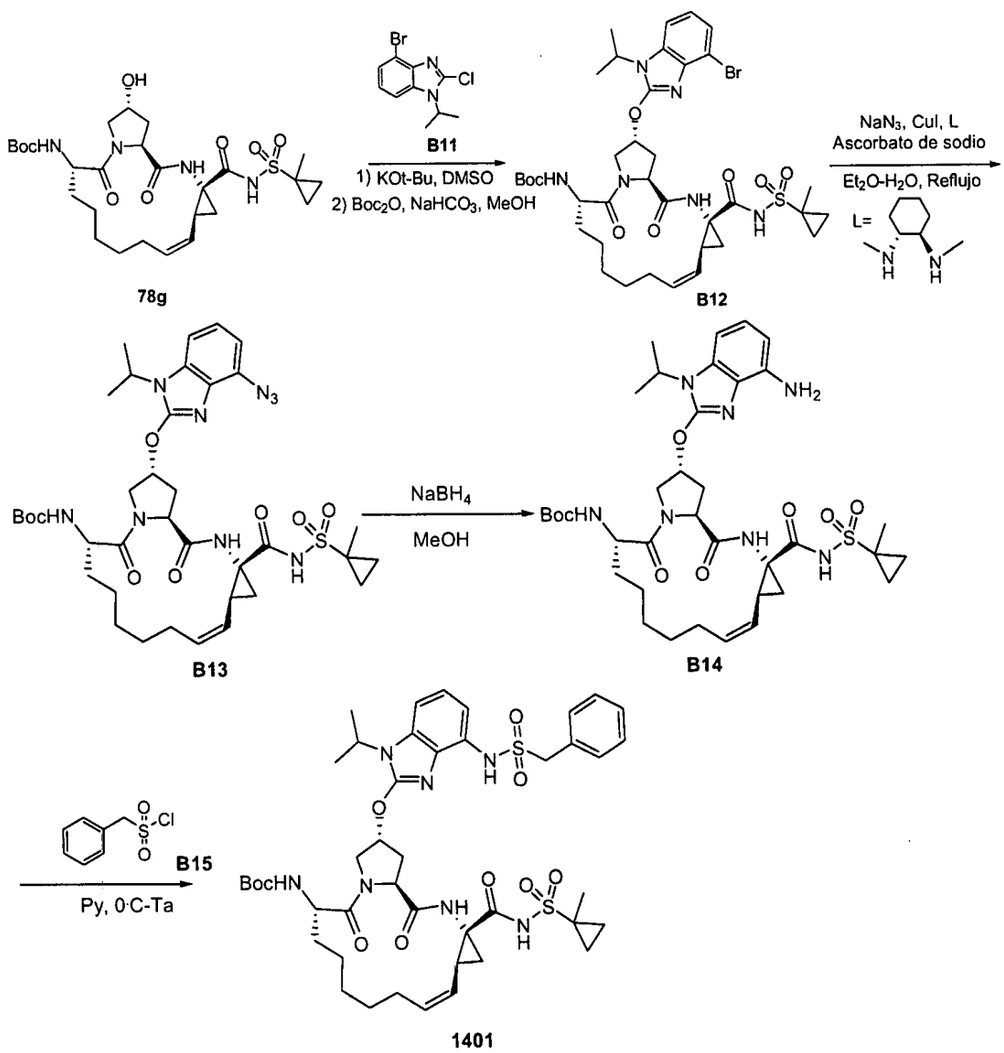


1253

[0931] El compuesto **1253** se preparó de acuerdo con el método de preparación del compuesto **702** descrito anteriormente en la sección 7.2. 8,2 mg (10%) en forma de sólido blancuzco después de la HPLC preparativa. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,99 (br. s., 1 H) 7,69 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 7,35 - 7,47 (m, 1 H) 6,86 - 7,02 (m, 2 H) 5,74 (q, J=8,80 Hz, 1 H) 5,20 - 5,27 (m, 1 H) 5,09 - 5,20 (m, 1 H) 5,01 (t, J=9,38 Hz, 1 H) 4,54 - 4,71 (m, 1 H) 4,23 - 4,40 (m, 2 H) 3,89 - 4,05 (m, 1 H) 2,88 (s, 6 H) 2,83 (s, 3 H) 2,46 - 2,64 (m, 3 H) 2,26 (q, J=9,00 Hz, 1 H) 1,74 - 1,95 (m, 4 H) 1,52 - 1,64 (m, 2 H) 1,44 (br. s., 3 H) 1,35 (s, 9 H) 1,29 - 1,31 (m, 2 H). LC-MS: pureza 94% (UV), t_R 4,77 min m/z $[M+H]^+$ 719,30 (MET/CR/1416).

Ejemplo 14

14.1 Síntesis del compuesto **1401**



[0932] A una solución del compuesto **78g** (200 mg, 0,34 mmol, 1 eq.) en 2 mL de DMSO se añadió, en porciones, KO*t*-Bu (192 mg, 1,72 mmol, 5 eq.) a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación, se agregó compuesto **B11** (103 mg, 0,38 mmol, 1,1 eq.), la mezcla resultante se agitó por 20 horas a temperatura ambiente, y la reacción se supervisó mediante una LC-MS. Se detectó el producto de-Boc, la mezcla se enfrió con agua helada y se acidificó mediante HCl (aq) (2 M) a pH=7-8. Posteriormente, se agregó Boc_2O (74 mg, 0,34 mmol, 1 eq.) y $NaHCO_3$ (32 mg, 0,38 mmol, 1,1 eq.). La mezcla se agitó por otras 2 horas y se extrajo mediante acetato de etilo 100 mL × 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una TLC preparativa para obtener compuesto **B12** (180 mg, rendimiento de 79%).

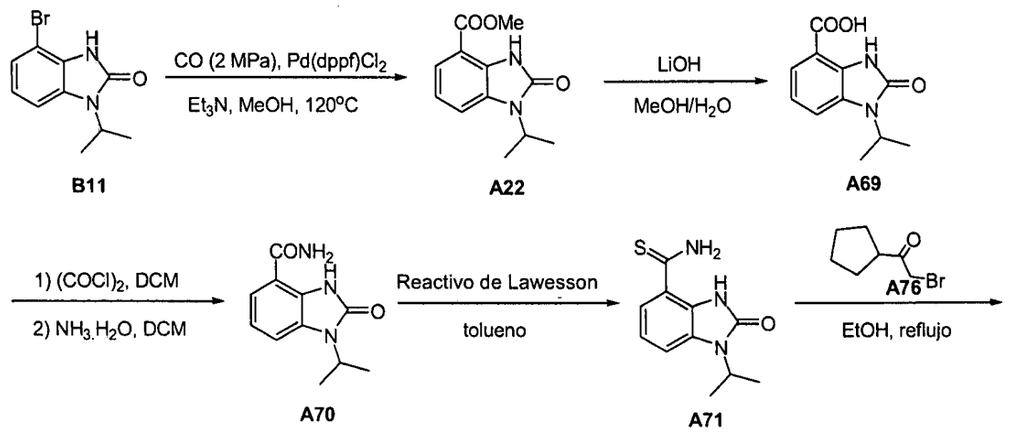
[0933] En un balón de destilación, equipado con un agitador y un condensador de reflujo, se vertió compuesto **B12** (180 mg, 0,2 mmol, 1 eq.), NaN_3 (29 mg, 0,32 mmol, 2 eq.),

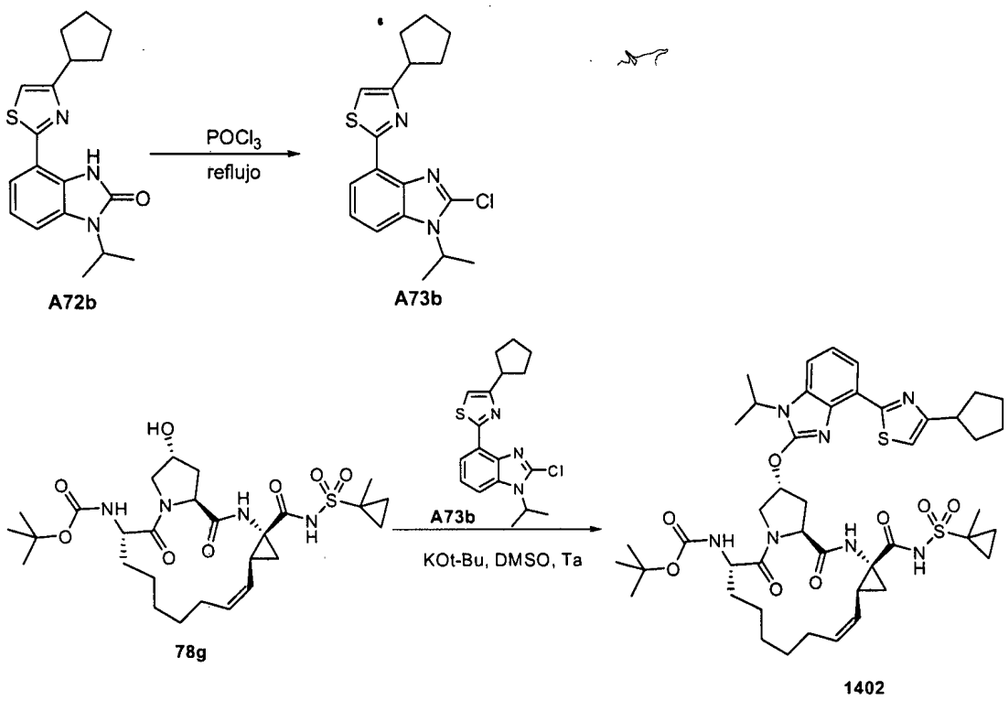
ligando (15,6 mg, 0,11 mmol, 0,5 eq.), CuI (42 mg, 0,22 mmol, 1 eq.), ascorbato de sodio (44 mg, 0,22 mmol, 1 eq) y 2 mL de EtOH-H_2O (7:3). Una vez desgasificado el matraz con nitrógeno, se agitó la mezcla a reflujo por 8 horas y se hizo un seguimiento de la reacción mediante una LC-MS. Al concluir la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo mediante acetato de etilo (30 mL × 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una TLC preparativa para obtener compuesto **B13** (30 mg, rendimiento de 17,4%).

[0934] A una solución del compuesto **B13** (30 mg, 0,038 mmol, 1 eq) en 3 mL de metanol se añadió $NaBH_4$ (14,5 mg, 0,38 mmol, 30 eq). La solución se agitó a temperatura ambiente. El análisis TLC mostró el término de la reacción. Se removieron todos los volátiles a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó mediante una TLC preparativa para obtener compuesto **B14** (20 mg, rendimiento de 69,7%).

[0935] A una solución del compuesto **B14** (20 mg, 0,026 mmol, 1 eq.) en 2 mL de piridina se añadió compuesto **B15** (14,8 mg, 0,078 mmol, 3 eq.) a 0 °C. Se agitó la solución por 2 h a 0 °C, luego se dejó calentar a temperatura ambiente, y se siguió agitando por otras 18 horas. El análisis LC-MS mostró el término de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl (aq) (1 N), $NaHCO_3$ acuoso saturado y agua. La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se removió el solvente a presión reducida, y el residuo se purificó mediante una TLC preparativa para obtener compuesto **1401** (8,3 mg, rendimiento de 35,0%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 910,5.

14.2 Síntesis del compuesto **1402**





[0936] Se introdujo compuesto **B11** (10,85 g, 42,55 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (3,1 g, 4,26 mmol), Et_3N (8,88 mL, 63,83 mmol) y MeOH (500 mL) en un autoclave, el cual se desgasificó posteriormente con CO. La mezcla se agitó durante 2 días a 120 °C en CO (2 MPa). Se filtró la mezcla de reacción y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo (16 g) se empleó directamente en el siguiente paso sin purificarlo más. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 235,0.

[0937] A una solución del compuesto **A22** (4,0 g, 17,1 mmol) en MeOH (40 mL) y agua (30 mL) se añadió LiOH (4,0 g, 171 mmol). Se agitó la mezcla por 12 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se removió el solvente a presión reducida, se acidificó la capa acuosa a pH=3 con HCl (aq) (2 M) y, luego, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró para obtener el compuesto bruto **A69**, el cual se empleó directamente en el siguiente paso. (3,6 g, rendimiento de 96%).

[0938] A una solución del compuesto **A69** (3,6 g, 16 mmol) en DCM anhidro (80 mL) se añadió cloruro de oxalilo (2,7 g, 21 mmol) a 0 °C, seguido de DMF (dos gotas) a 0 °C. La mezcla se agitó por 15 min a 0 °C y, luego, por 30 min a temperatura ambiente. Una vez concluida la reacción, el solvente se evaporó a presión reducida para obtener un producto bruto. A una solución del producto de DCM anhidro (80 mL) se añadió amoníaco (14 mL) y, luego, la mezcla se agitó por 12 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se filtraron los sólidos, se lavaron con DCM y se secaron en un liofilizador al vacío para obtener un compuesto sólido de color blanco A70, el cual se empleó directamente en el siguiente paso (3,2 g, rendimiento de 91%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 220,8.

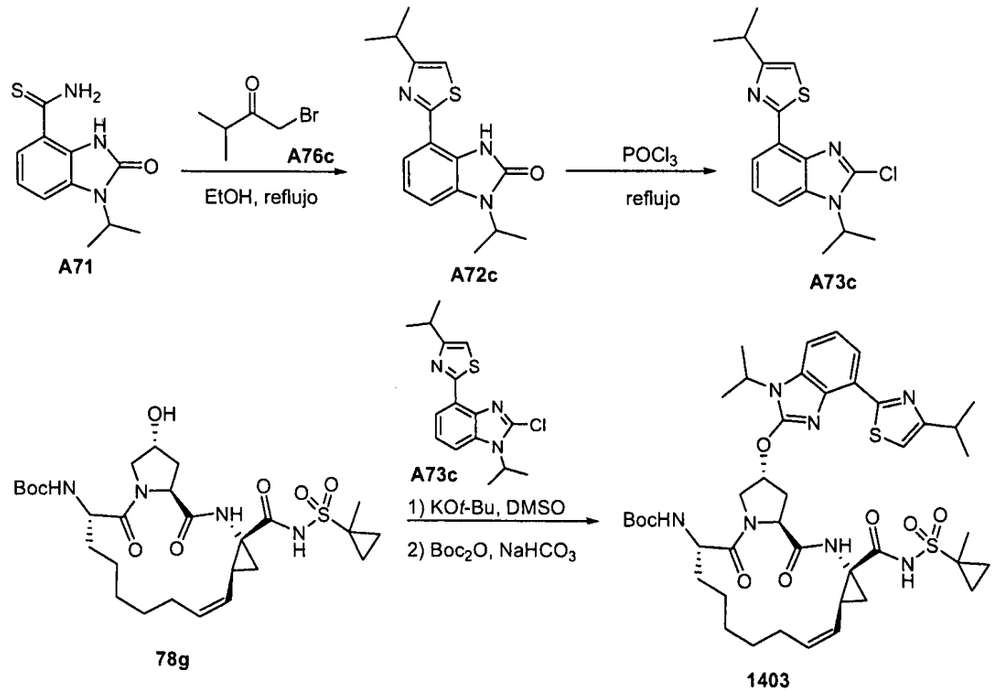
[0939] Se vertió en un matraz compuesto **A70** (3,2 g, 14,6 mmol), reactivo de Lawesson (3,0 g, 7,3 mmol) y tolueno anhidro (60 mL). La mezcla se calentó a reflujo en nitrógeno. Una vez concluida la reacción, se filtraron los sólidos y se lavaron con EtOAc para obtener un de compuesto bruto **A71** de color amarillo, el cual se empleó directamente en el siguiente paso (2,14 g, rendimiento de 62%).

[0940] A una solución del compuesto **A71** (3,35 g, 14,2 mmol) en EtOH (60 mL) se añadió compuesto **A76** (3,4 g, 17,8 mmol). La mezcla se calentó a reflujo en nitrógeno. Tras remover el solvente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (60 mL), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (30 mL × 2), se secó en Na_2SO_4 anhidro y, posteriormente, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna para obtener un **A72b** (3,0 g, rendimiento de 64%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 328,2.

[0941] El compuesto **A72b** (3,0 g, 9,17 mmol) se disolvió en $POCl_3$ (15 mL) y, luego, la mezcla se calentó a reflujo en nitrógeno. Una vez concluida la reacción, la mezcla de reacción se introdujo en agua helada, se neutralizó con amoníaco en refrigeración y se extrajo con EtOAc (40 mL×3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró para obtener un compuesto bruto **A73b**, el cual se empleó directamente en el siguiente paso (3,1 g, rendimiento de 98%). MS (ESI) m /z $(M+H)^+$ 345,9.

[0942] El compuesto **1402** se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos en el Ejemplo 2. Producto de 250,2 mg, 16,3%, sólido blanco. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 892,3.

14.3 Síntesis del compuesto **1403**

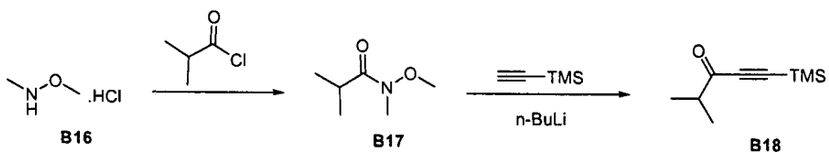


[0943] A una solución del compuesto **A71** (2,0 g, 8,5 mmol) en EtOH (20 mL) se añadió compuesto **A76c** (2,8 g, 17,0 mmol). La mezcla se calentó a reflujo en nitrógeno. Una vez concluida la reacción, se evaporó el solvente a presión reducida. Se incorporó DCM (20 mL) y se filtraron los sólidos con DCM para obtener el compuesto **A72c** en forma de sólido blanco (2,5 g, rendimiento de 97%). MS (ESI) m / z , 301,9.

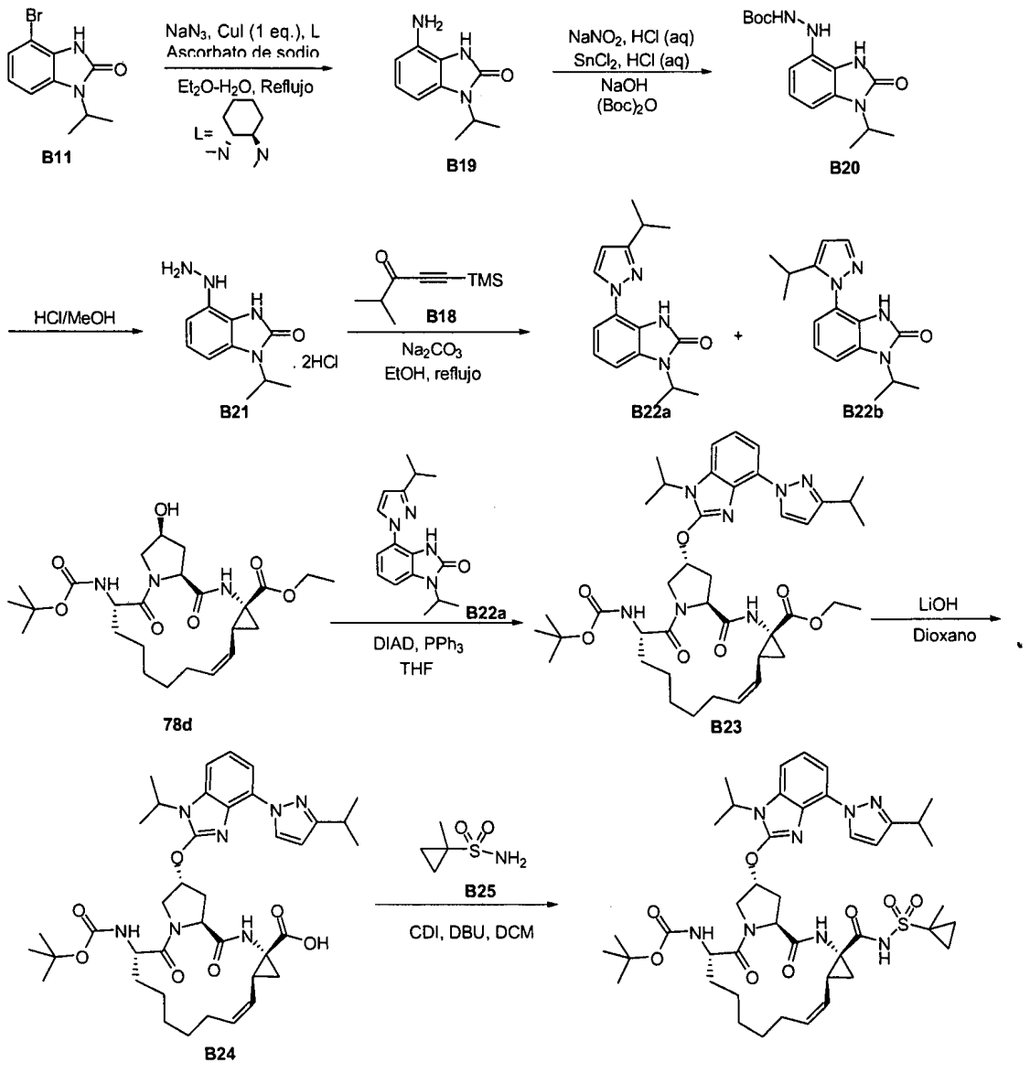
[0944] El compuesto **A72c** (2,5 g, 8,3 mmol) se disolvió en $POCl_3$ (20 mL) y, luego, la mezcla se calentó a reflujo en nitrógeno. Una vez terminada la reacción, la mezcla se introdujo en agua helada, se neutralizó con amoníaco en refrigeración y se extrajo con EtOAc (40 mL × 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró para obtener un compuesto bruto **A73c**, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso (1,8 g, rendimiento de 66%). MS (ESI) m /z 319,8

[0945] El compuesto **78g** (500 mg, 0,86 mmol) se disolvió en DMSO (7 mL) y la solución se desgasificó con nitrógeno. Posteriormente, se añadió KO*t*-Bu (404 mg, 3,61 mmol) y la mezcla se agitó por una hora a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Luego, se agregó el compuesto **A73c** (275 mg, 0,86 mmol) y se agitó la mezcla por 12 horas a temperatura ambiente en nitrógeno. Una vez consumida la materia prima, se detectó el producto de-Boc mediante una LC-MS. La reacción se detuvo con agua helada. La mezcla se ajustó a pH=6~7 con HCl (aq) (0,1 M) y, luego, se agregó MeOH (4 mL), $NaHCO_3$ (87 mg, 1,03 mmol), Boc_2O (187 mg, 0,86 mmol). La mezcla se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se evaporó el MeOH a presión reducida y la mezcla resultante se acidificó a pH=5~6 con HCl (aq) (0,1 M) y se extrajo con EtOAc (20 mL × 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró para obtener un producto bruto, el cual se purificó mediante una HPLC preparativa para obtener el compuesto **1403** (320 mg, rendimiento de 43%). MS (ESI) m /z 866,4.

14.4 Síntesis del compuesto **1404**



B16 **B17** **B18**



[0946] A una solución de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (5,0 g, 28,7 mmol) y TEA (8,8 mL, 63,2 mL) en DCM anhidro (50 mL) se añadió cloruro de isobutirilo (3,1 mL, 28,7 mmol) a 0 °C, la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se removió durante toda la noche. La reacción se detectó mediante una TLC. Una vez concluida la reacción, la mezcla se concentró al vacío y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera y se extrajo con EtOAc. Luego, la capa orgánica combinada se concentró al vacío para obtener un residuo de color amarillo. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (éter de petróleo: EtOAc = 10:1). El compuesto **B17** se obtuvo en forma de aceite amarillo claro (1,2 g, rendimiento de 32%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 132,0.

[0947] Se disolvió etiniltrimetilsilano (1,0 g, 10,7 mmol) en THF anhidro (25 mL), la solución se enfrió a -65 °C y, luego, se agregó gota a gota n-BuLi (2,5 M solución en hexano, 4,8 mL, 11,7 mmol). Posteriormente, la solución se calentó lentamente a -30 °C por una hora. La

solución se enfrió de nuevo a -65 °C y se añadió lentamente compuesto **B17** (1,4 g, 10,7 mmol) en THF (20 mL) a través de una jeringa. La reacción se calentó lentamente a 0 °C y se agitó por otras 3 horas. La TLC mostró el término de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró para obtener un aceite color amarillo claro. El compuesto bruto **B18** resultó lo suficientemente puro como para utilizarse en el siguiente paso (1,6 g, rendimiento de 89%).

[0948] A una mezcla de compuesto **B11** (2,0 g, 7,9 mmol), ascorbato de sodio (779 mg, 3,9 mmol), CuI (1,5 g, 7,9 mmol), *N,N'*-Dimetil-ciclohexano-1, 2-diamina (110 mg, 0,8 mmol) en EtOH-H_2O (v/v = 7:3) (50 mL) se añadió NaN_3 (1,1 g, 15,8 mmol). La mezcla resultante se agitó por 6 horas a 60 °C. La reacción se detectó mediante una TLC. Una vez concluida la reacción, se filtró la mezcla, se lavó el filtrado con salmuera y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró para obtener un residuo amarillo, el cual se purificó mediante una TLC preparativa (DCM: CH_3OH 20 :1). Se obtuvo el compuesto **B19** en forma de sólido amarillo claro (1,4 g, rendimiento de 93%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 192,0.

[0949] A una suspensión del compuesto **B19** (564 mg, 3,0 mmol) en 1,5 mL de ácido clorhídrico concentrado se añadió 1 mL de una solución acuosa de nitrito de sodio (204 mg, 3,0 mmol), la mezcla se agitó por 30 minutos a 0 °C. Se disolvió cloruro de estaño (II) (2,0 g, 9,1 mmol) en 1 mL de ácido clorhídrico concentrado, y la solución se añadió a la mezcla de reacción a 0 °C. Después de una hora, se alcalinizó la mezcla mediante hidróxido de sodio acuoso (12 N), seguido de la incorporación de acetato de etilo en la suspensión. Después de añadir di-ter-butil dicarbonato (2,2 g, 9,1 mmol), la mezcla se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo mediante acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se secó al vacío para obtener 580 mg de compuesto **B20** en forma de cristales amarillos. El compuesto bruto resultó lo suficientemente puro como para utilizarlo en el siguiente paso (790 mg, rendimiento de 89%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 307,1.

[0950] Se disolvió compuesto **B20** (700 mg, 2,3 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno en metanol (4 M, 15 mL), la solución resultante se agitó por 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se detectó mediante una LC-MS. Una vez concluida la reacción, la solución de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto **B21** en forma de sólido rojo oscuro (623 mg, rendimiento de 97%). MS (ESI) m / z $(M+Na)^+$ 229,0.

[0951] A una solución de reflujo de los compuestos **B21** (460 mg, 1,7 mmol) y **B18** (304 mg, 1,8 mmol) en EtOH se añadió lentamente Na_2CO_3 (aq) saturado (437 mg, 4,1 mmol). La mezcla se agitó por 15 horas adicionales, luego se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc. Después de secar la capa EtOAc y de remover el solvente al vacío, se obtuvo un aceite viscoso. Este aceite se purificó mediante una TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 2:1). Se aisló el compuesto **B22a** como un sólido de color amarillo claro (130 mg, rendimiento de 28%), así como un isómero **B22b** (140 mg, rendimiento de 29%). Compuesto **B22a:** RMN ^1H ($CDCl_3$):

9,52 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,15 (m, 3 H), 6,28 (d, 1 H), 4,75 (m, 1 H), 3,0 (m, 1 H), 1,54 (d, 6 H), 1,30 (d, 6 H). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 285,0.

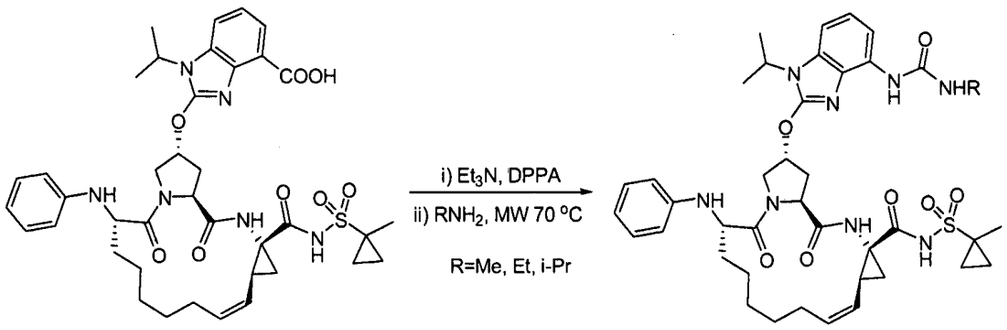
[0952] En un matraz de tres bocas de 100 mL se introdujo macrociclo **78d** (148 mg, 0,3 mmol), **B22a** (80 mg, 0,3 mmol), trifenilfosfina (274 mg, 1,0 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (20 mL). La mezcla de reacción se enfrió sobre un baño de hielo, y se agregó gota a gota diisopropilazodicarboxilato (DIAD, 0,3 mL, 1,0 mmol). El baño de enfriamiento se removió y se siguió agitando a temperatura ambiente por otras 3 horas, período en el cual los análisis TLC y LC-MS mostraron el consumo total de la materia prima. Se añadió carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado (2 mL) y la mezcla se agitó por otros 5 minutos. Posteriormente, se extrajo la mezcla de reacción con DCM. La capa orgánica se combinó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc 1: 1). Se aisló el compuesto **B23** en forma de aceite marrón (120 mg, rendimiento de 53%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 760,4.

[0953] A una solución del intermedio **B23** (160 mg, 0,2 mmol) en 15 mL de dioxano se añadió 5 mL de hidróxido de litio acuoso (1 N, 5 mmol). La reacción se calentó a 40 °C durante la noche. De acuerdo con el análisis LC-MS, la reacción parecía terminada. La mezcla se neutralizó mediante ácido acético y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó al vacío para obtener el compuesto **B24** en forma de espuma cremosa (152 mg, rendimiento de 98%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$732,3.

[0954] Una solución del compuesto **B24** (80 mg, 0,1 mmol) y CDI (106 mg, 0,6 mmol) en DCM (15 mL) se agitó a reflujo durante 4 horas en una atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se agregó sulfonamida **B25** (54 mg, 0,4 mmol) y DBU (121 mg, 0,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante la noche. La solución de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El compuesto final se purificó con una HPLC preparativa para obtener el compuesto **1404** (71 mg, rendimiento de 77%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 849,5.

14.5 Síntesis de los compuestos **1405-1407**

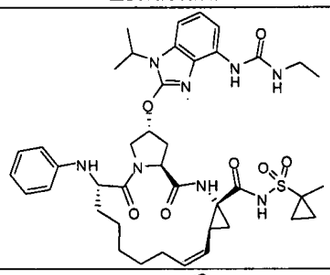
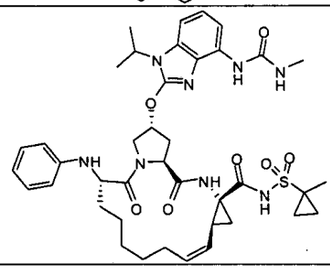
Esquema 14A

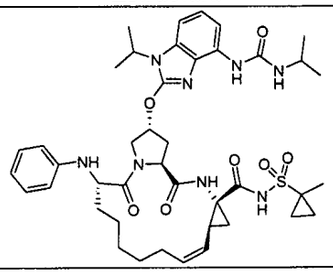


267 Fórmula 14A

[0955] Procedimiento general: A una solución del intermedio macrocíclico **267** (50 mg, 0,066 mmol) en tolueno anhidro se añadió TEA (33 mg, 0,33 mmol) y DPPA (54 mg, 0,20 mmol), la mezcla resultante se agitó a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se detectó mediante una LC-MS. Después de concluir la reacción, la mezcla se introdujo en un tubo de microondas, luego se agregó amina (0,20 mmol) y se selló el tubo. La mezcla se calentó a 70 °C con microondas por 20 min. Posteriormente, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Se recolectó la fase orgánica, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa para obtener el compuesto de la Fórmula 14A. Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el Esquema 14A.

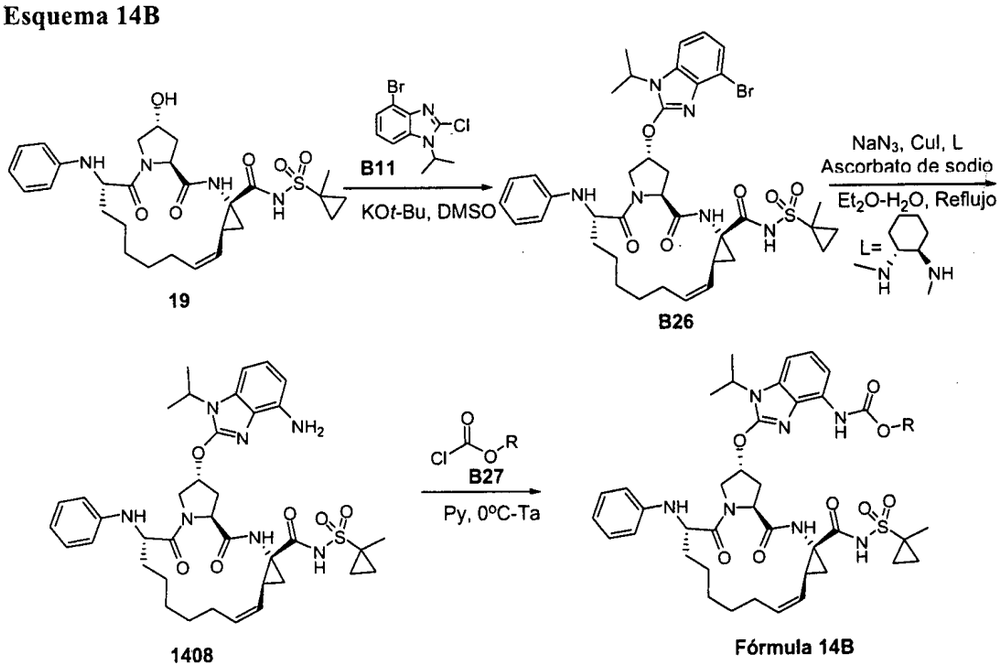
Tabla 14. Compuestos preparados de acuerdo con el Esquema 14A.

Compuesto	Estructura	Rendimiento
1405		9,4 mg, rendimiento de 18%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 803,2
1406		12,4 mg, rendimiento de 24%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 789,2

Compuesto	Estructura	Rendimiento
1407		6,4 mg, rendimiento de 16%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 817,4

14.6 Síntesis de los compuestos **1408-1410**

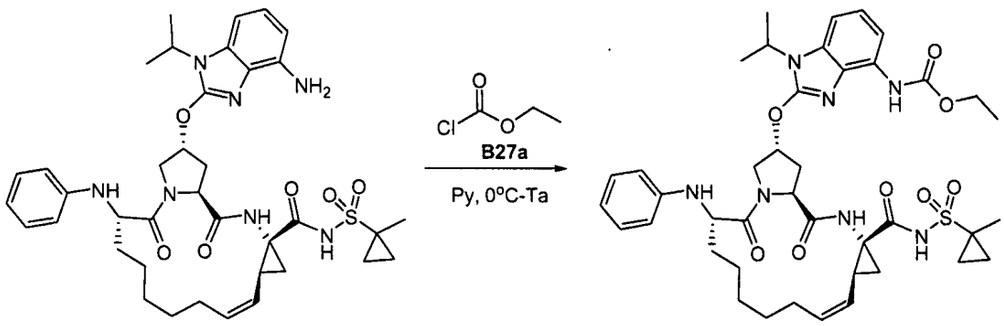
Esquema 14B



[0956] A una solución del compuesto **19** (200 mg, 0,36 mmol, 1 eq.) en 2 mL de DMSO se añadió, en porciones, KO*t*-Bu (1 mg, 1,75 mmol, 5 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 2 horas también a temperatura ambiente. Posteriormente, se agregó el compuesto **B11** (108 mg, 0,39 mmol, 1,1 eq.) y la mezcla resultante se agitó por 20 horas a temperatura ambiente. La reacción se supervisó mediante una LC-MS. Una vez concluida la reacción, la mezcla se enfrió con agua helada, se acidificó con HCl (aq) (2 M) a pH=6-7 y se extrajo tres veces con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener un producto bruto. Este producto se purificó con una TLC preparativa para obtener el compuesto **B26** (120 mg, rendimiento de 42%).

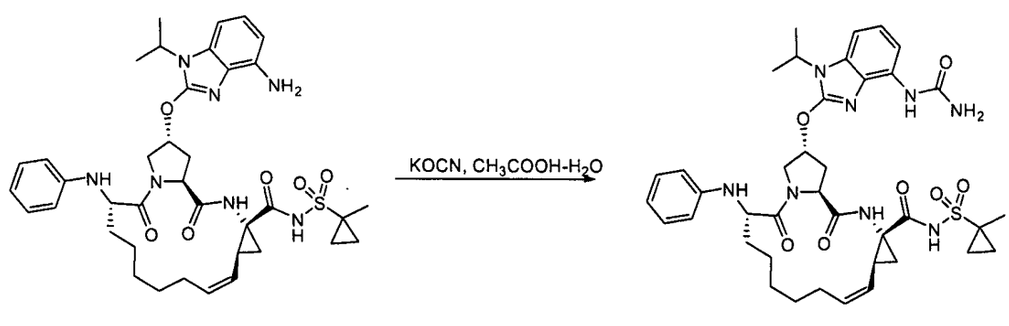
[0957] En un balón de destilación, equipado con un agitador y un condensador de reflujo, se introdujo compuesto **B26** (160 mg, 0,20 mmol, 1 eq.), NaN3 (26 mg, 0,40 mmol, 2 eq.), ligando (14,2 mg, 0,1 mmol, 0,5 eq.), CuI (38 mg, 0,20 mmol, 1 eq.), ascorbato de sodio

(40 mg, 0,20 mmol, 1 eq.) y 2 mL de EtOH-H_2O (7 : 3). Después de desgasificarla e introducirla en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 8 horas, y se realizó un seguimiento de la reacción mediante una LC-MS. Una vez concluida la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo mediante acetato de etilo (30 mL × 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se concentraron a presión reducida, y el resido se purificó mediante una TLC preparativa para obtener el compuesto **1408** (100 mg, rendimiento de 68%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 732,3.



1408 **1409**

[0958] A una solución del compuesto **1408** (40 mg, 0,054 mmol, 1 eq.) en 2 mL de piridina se añadió compuesto **B27a** (1,1 eq.) a 0 °C. La solución se agitó por 2 horas a 0 °C; luego, se dejó calentar a temperatura ambiente y se siguió agitando por otras 18 horas. El análisis LC-MS mostró que la reacción había concluido. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl (aq) (1 N), $NaHCO_3$ acuoso saturado y agua. La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El solvente se removió a presión reducida, y el residuo se purificó mediante una TLC preparativa para obtener el compuesto **1409** (15,1 mg, rendimiento de 34,4%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 804,2.

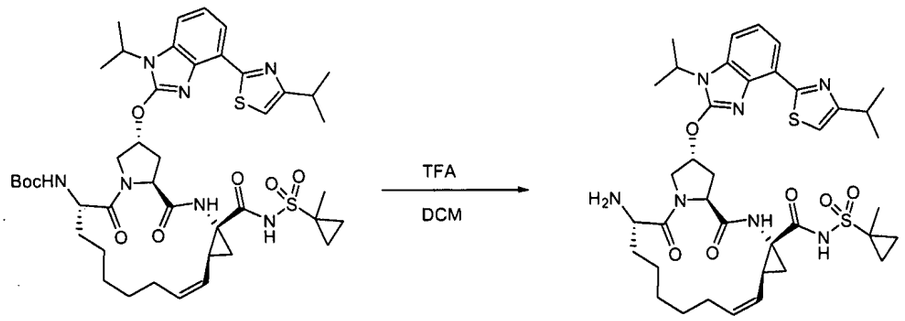


1408 **1410**

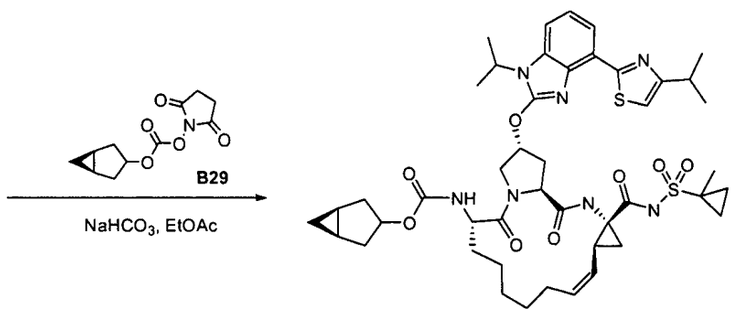
[0959] A una solución de **1408** (40 mg, 0,055 mmol, 1 eq.) en 1 mL de HOAc y 1,8 mL de H_2O se añadió, en porciones, KOCN (4,4 mg, 0,055 mmol, 1 eq.) en 1 mL de H_2O durante 30 min. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó por otras 18 horas a 30-40 °C. La LC-MS mostró la reacción concluida. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró

a presión reducida. El residuo se purificó mediante una TLC preparativa para obtener el compuesto **1410** (16,3 mg, rendimiento de 39%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 775,2.

14.7 Síntesis de los compuestos 1411-1415



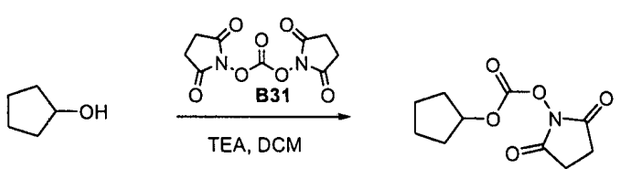
1403 **B28**



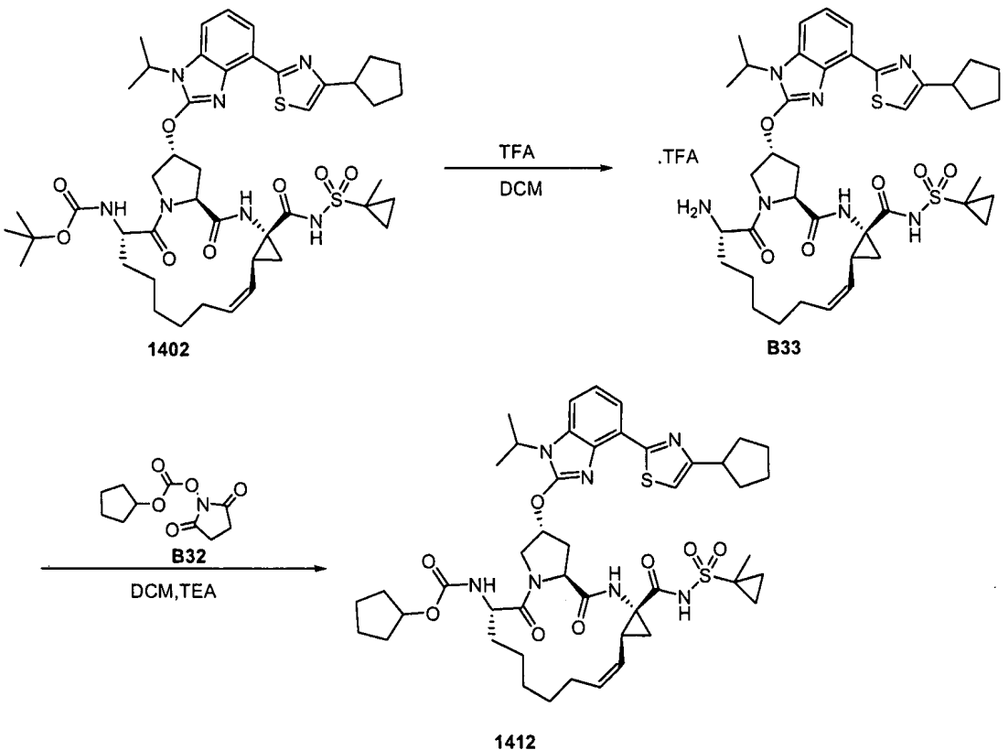
1411

[0960] Se introdujo compuesto **1403** (128 mg, 0,147 mmol), CF_3COOH (0,9 mL) y DCM (6 mL) en un matraz y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró y se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto **B28** (100 mg, 89%).

[0961] Se introdujo compuesto **B28** (80 mg, 0,091 mml), EtOAc (1 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (1 mL) en un matraz. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por una hora. Posteriormente, se añadió una solución de compuesto **B29** (30 mg, 0,091 mmol) en EtOAc (1 mL) y se siguió agitando por una hora a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó, se concentró y se purificó mediante una HPLC preparativa para proporcionar compuesto **1411** (40 mg, rendimiento de 50%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 890,4.



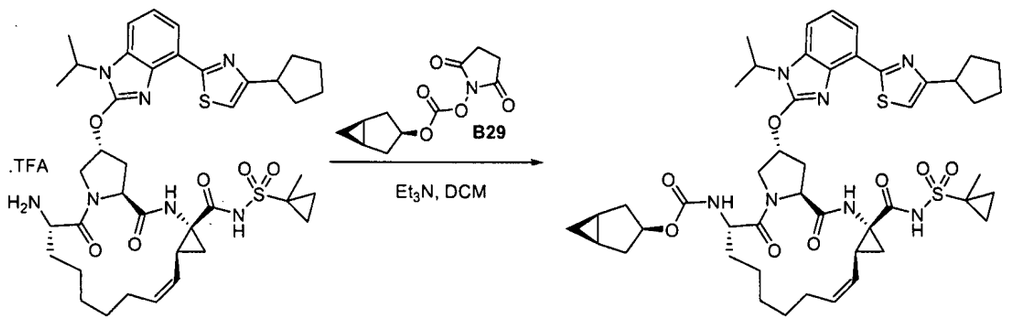
B30 **B32**



[0962] A una solución de compuesto **B30** (870 mg, 10 mmol) en DCM anhidro se añadió TEA (1,5 g, 15 mmol) y compuesto **B31** (3,84 g, 15 mmol). La mezcla resultante se agitó por 2 días a temperatura ambiente. La reacción se supervisó mediante una TLC. Una vez concluida la reacción, se removió el solvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener compuesto **B32** (600 mg, rendimiento de 28%).

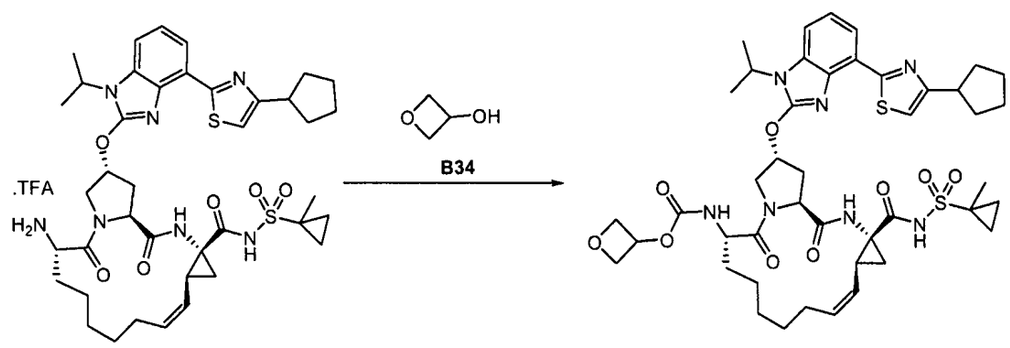
[0963] Se introdujo en un matraz compuesto **1402** (140 mg, 0,15 mmol), CF_3COOH (0,5 mL) y DCM anhidro (3 mL). La mezcla resultante se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se supervisó mediante una LC-MS. Una vez concluida la reacción, se removió el solvente a presión reducida para obtener compuesto **B33** (140 mg, rendimiento de 100%). El producto bruto se empleó directamente en el siguiente paso sin purificación.

[0964] Se introdujo en un matraz compuesto **B33** (80 mg, 0,1 mmol), TEA (0,05 mL, 0,4 mmol) y DCM anhidro (4 mL). Después de agitarlo por 30 min a temperatura ambiente, se añadió compuesto **B32** (43 mg, 0,2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se supervisó mediante una LC-MS. Al terminar la reacción, el solvente se removió a presión reducida. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa para obtener compuesto **1412** (32,1 mg, rendimiento de 36%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 904,4.



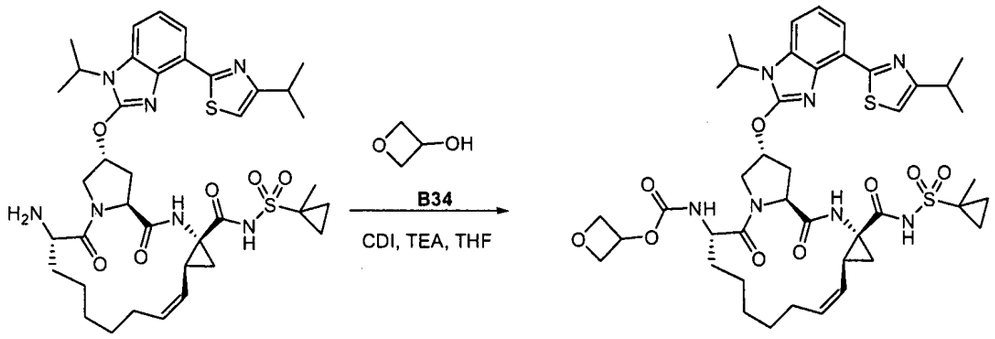
B33 1413

[0965] Se disolvió compuesto **B33** (133 mg, 0,15 mmol) y TEA (0,1 mL) en DCM (4 mL), seguidamente se añadió compuesto **B29** (54 mg, 0,225 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Una vez concluida la reacción, la mezcla se diluyó con DCM (20 mL), se lavó con agua (10 mL) y salmuera (10 mL × 2), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa para obtener el compuesto **1413** (105,7 mg, rendimiento de 70%) en forma de sólido blanco. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 916,3.



B28 1414

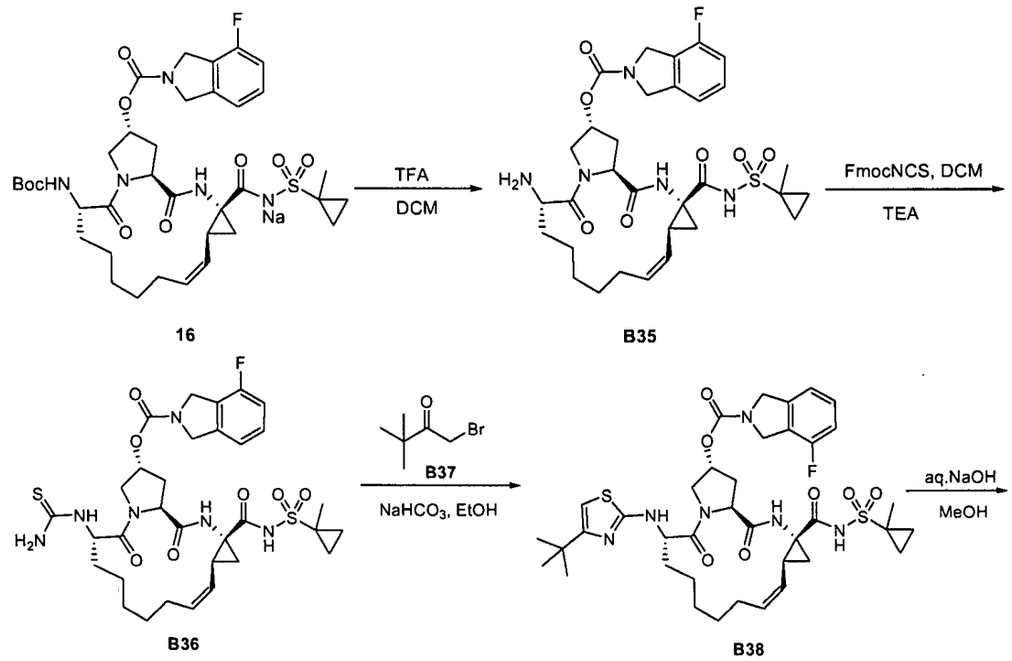
[0966] Se añadió compuesto **B28** (121 mg, 1,64 mmol) y TEA (0,4 mL) en 8 mL de THF seco y se agitó por 10 min. Posteriormente, se agregó CDI (177 mg, 1,64 mmol), la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A esa solución se añadió compuesto **B34** (130 mg, 0,164 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con agua y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó con una TLC preparativa (DCM/MeOH = 20:1) para proporcionar el compuesto **1414** (50 mg, rendimiento de 34%) en forma de sólido de color blanco amarillento. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 892,2.



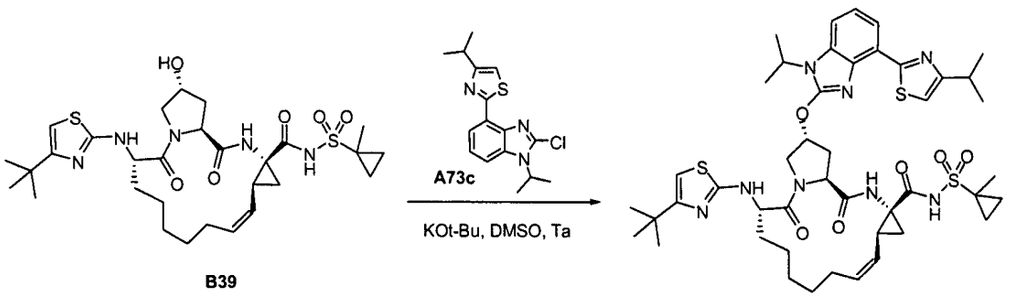
B28 1415

[0967] Se añadió compuesto **B28** (170 mg, 0,231 mmol) y TEA (279 mg, 2,77 mmol) en 5 mL de THF anhidro. La mezcla resultante se agitó por 10 min. Se agregó CDI (249 mg, 2,31 mmol) y, luego, la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió compuesto **B34** (176 mg, 0,231 mmol). La mezcla se agitó por 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con agua y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una TLC preparativa (DCM/MeOH = 20:1) para obtener el compuesto **1415** (102 mg, rendimiento de 51%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 866,2.

14.7 Síntesis de los compuestos 1416-1418



16 B35 B36 B38



B39 1416

[0968] Se añadió compuesto **B34** (1,5 g, 1,96 mmol) y TFA (3 mL) en 10 mL de DCM. Se agitó la mezcla por 2 horas a temperatura ambiente. La TLC (PE/EA =1:3) mostró que el compuesto **B34** se había consumido. Se alcalinizó la mezcla mediante la incorporación de $NaHCO_3$ (aq) saturado y se concentró la capa orgánica a presión reducida para obtener compuesto **B35** bruto (890 mg, rendimiento de 71%).

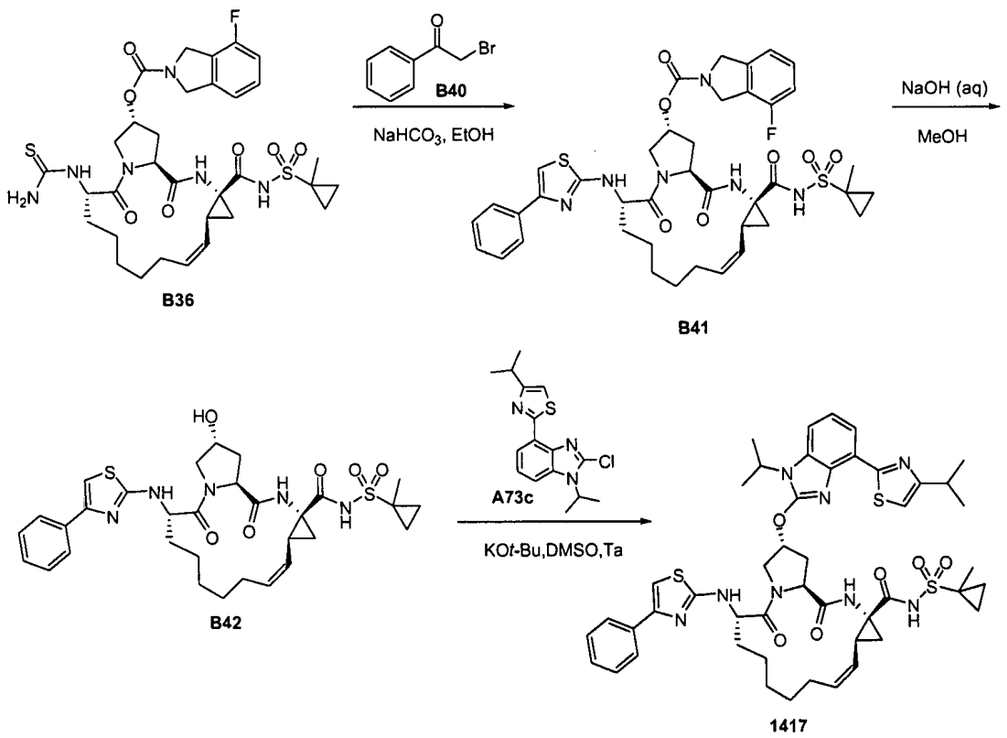
[0969] Se añadió uno por uno compuesto **B35** (700 mg, 1,085 mmol), FmocNCS (365 mg, 1,3 mmol) y TEA (328 mg, 3,3 mmol) a 10 mL de DCM. Se agitó la mezcla por 1 día a temperatura ambiente y se enfrió con agua. La mezcla se ajustó a pH=7 mediante HCl (aq) (1 M) y se extrajo con EtOAc (20 mL × 3). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se secó al vacío para obtener el compuesto **B36** como un sólido amarillo (715 mg, rendimiento de 93 %). MS (ESI) m / z $[M+H]^+$ 705.

[0970] Se añadió, uno por uno, compuesto **B36** (500 mg, 0,71 mmol), compuesto **B37** (254 mg, 1,42 mmol) y $NaHCO_3$ (119 mg, 1,42 mmol) a 10 mL de EtOH. Se calentó la mezcla a reflujo por 2 horas y se enfrió con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (15 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 8:1→6:1→4:1→1:1→1:2) para obtener el compuesto **B38** en forma de sólido amarillo pálido (450 mg, rendimiento de 81%). MS (ESI) m / z $[M+H]^+$ 785.

[0971] Se añadió compuesto **B38** (410 mg, 0,52 mmol) y una solución de NaOH (624 mg, 15,6 mmol) en 2 mL de agua a 10 mL de MeOH. La mezcla se agitó por 4 días a 40 °C. La solución se concentró a 4 mL, se acidificó a pH=5~6 con HCl (aq) (1 M) y, luego, se extrajo con EtOAc (20 mL × 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el compuesto **B39** como un sólido blanco (306 mg, rendimiento de 95%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 622.

[0972] A una solución de compuesto **B39** (140 mg, 0,225 mmol) en DMSO (8 mL) se añadió KO*t*-Bu (106 mg, 0,945 mmol), la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente en nitrógeno. Posteriormente, se agregó compuesto **A73c** (72 mg, 0,215 mmol), y la mezcla de reacción se agitó por 12 horas a temperatura ambiente. Una vez concluida la reacción, se detuvo con agua helada. La

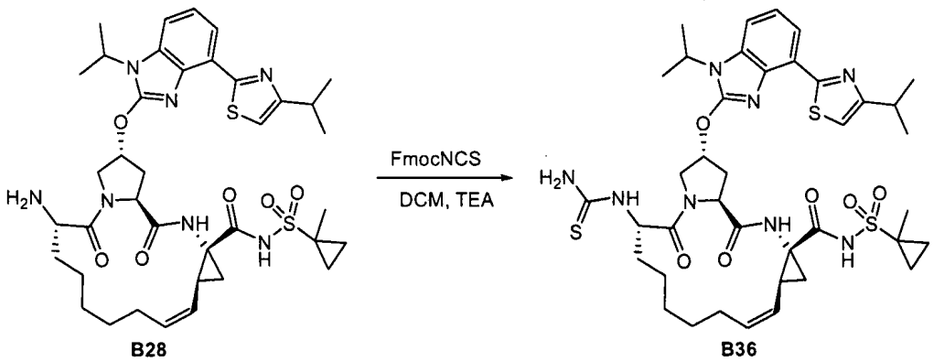
mezcla se neutralizó mediante HCl (aq) (1 M) y, luego, se extrajo con EtOAc (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa para obtener el compuesto **1416** como un sólido de color blanco (31 mg, rendimiento de 15%). MS (ESI) m / z $[M+H]^+$ 905,3.



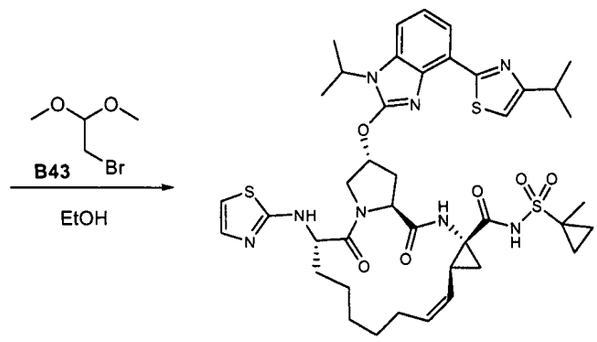
[0973] Se añadió, uno por uno, compuesto **B36** (500 mg, 0,71 mmol), compuesto **B40** (283 mg, 1,42 mmol) y $NaHCO_3$ (120 mg, 1,42 mmol) a 15 mL de EtOH. La mezcla se calentó a reflujo por 1,5 h, y se enfrió con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL ×x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 8:1→6:1→4:1→1:1→1:2) para obtener el compuesto **B41** como un sólido amarillo (520 mg, rendimiento de 91%). MS (ESI) m / z $[M+H]^+$ 805.

[0974] Se añadió compuesto B**41** (320 mg, 0,4 mmol) y una solución de NaOH (477 mg, 12 mmol) en 2 mL de agua a 15 mL de MeOH. La mezcla se agitó a 40 °C por 4 días. La solución se concentró a 4 mL y se acidificó a pH=5~6 con HCl (aq) (1 M), luego, se extrajo con EtOAc (20 mL × 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el compuesto **B42** bruto como un sólido color amarillo (231 mg, rendimiento de 92%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 642,2.

[0975] El compuesto **1417** se preparó siguiendo un procedimiento similar al de la preparación del compuesto **1416** (65 mg, rendimiento de 38%). MS (ESI) m / z $[M+H]^+$ 925,2.



B28 B36



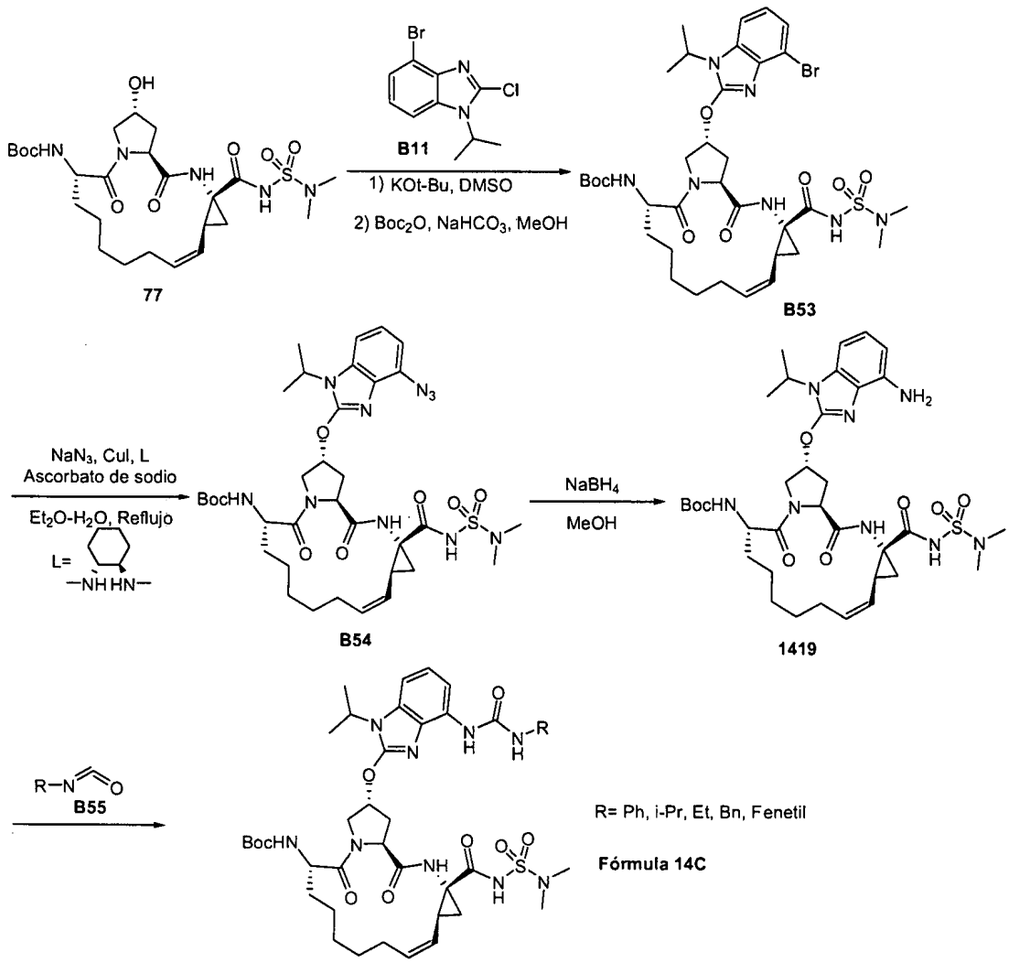
1418

[0976] Se añadió, uno por uno, compuesto **B28** (370 mg, 0,48 mmol), FmocNCS (202 mg, 0,72 mmol) y TEA (2,5 mL) a 10 mL de DCM a 0 °C. Tras agitar durante 15 min a 0 °C, se removió el baño de hielo y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se realizó un seguimiento de la reacción mediante una LC-MS. Una vez concluida la reacción, la mezcla se neutralizó a pH=6~7 con HCl (aq) (0,1 M) y, luego, se diluyó con EtOAc (100 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto, el cual se purificó mediante una TLC preparativa para obtener el compuesto **B36** (300 mg, rendimiento de 76%).

[0977] A una solución de compuesto **B36** (30 mg, 0,036 mmol) en EtOH (3 ml) se añadió compuesto **B43** (30,4 mg, 0,18 mmol). La mezcla se calentó a reflujo en nitrógeno. La reacción se supervisó mediante una LC-MS. Una vez concluida la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto, el cual se purificó mediante una HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **1418** (18 mg, rendimiento de 60%). MS (ESI) m / z $[M+H]^+$ 849,3.

14.8 Síntesis de los compuestos **1419-1426**

Esquema 14C



[0978] A una solución de compuesto **77** (200 mg, 0,35 mmol, 1 eq.) en 2 mL de DMSO se añadió, en porciones, t-BuOK (196 mg, 1,75 mmol, 5 eq.) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se agregó compuesto **B11** (105 mg, 0,38 mmol, 1,1 eq.), la mezcla resultante se agitó por 20 horas a temperatura ambiente, y la reacción se supervisó mediante una LC-MS. Una vez concluida la reacción, se enfrió la mezcla con agua helada y se acidificó con HCl (aq) (2 M) a pH=7-8. Posteriormente, se agregó $NaHCO_3$ (35,6 mg, 0,42 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se agitó por otras 17 horas y se extrajo mediante acetato de etilo (50 mL × 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó mediante una TLC preparativa para obtener el compuesto **B53** (130 mg, 57,5%).

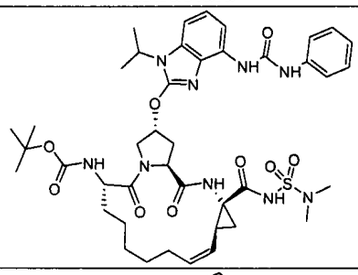
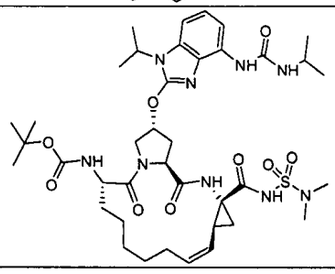
[0979] En un balón de destilación, equipado con un agitador y un condensador de reflujo, se introdujo compuesto **B53** (130 mg, 0,16 mmol, 1 eq), NaN_3 (21 mg, 0,32 mmol, 2 eq.), ligando (3,4 mg, 0,024 mmol, 0,15 eq.), CuI (31 mg, 0,16 mmol, 1 eq.), ascorbato de

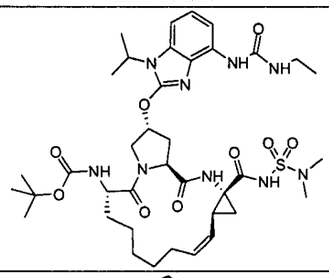
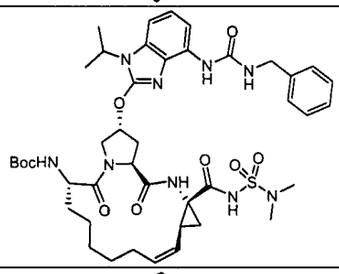
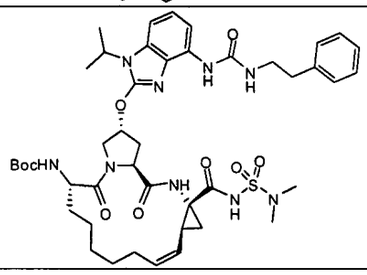
sodio (32 mg, 0,16 mmol, 1 eq.) y 2 mL de EtOH-H_2O (7:3) Después de desgasificarla e introducirla en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 8 h, y la reacción se supervisó mediante una LC-MS. Una vez concluida la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó mediante una TLC preparativa para obtener compuesto **B54** (80 mg, 66,7%).

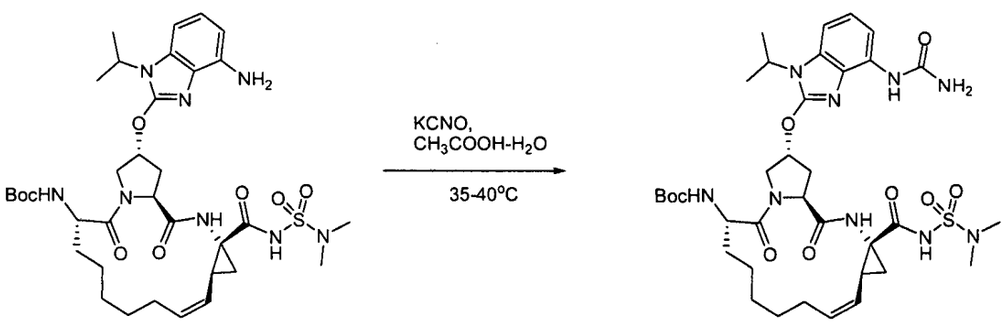
[0980] A una solución de compuesto **B54** (35 mg, 0,045 mmol, 1 eq.) en 3 mL de metanol se añadió $NaBH_4$ (51 mg, 1,36 mmol, 30 eq.). La solución se agitó a temperatura ambiente. El análisis TLC mostró el término de la reacción. Se removieron todos los volátiles a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó con una TLC preparativa para obtener el compuesto **1419** (20 mg, 60,6%).

[0981] A una solución de compuesto **1419** (1 eq.) en 1 mL de DMAC o THF se añadió compuesto **B55** (1,1 eq.). La mezcla se calentó a 60 °C por 20 h. El análisis TLC mostró el término de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro. El solvente se removió a presión reducida, y el residuo se purificó mediante una TLC preparativa para obtener el compuesto de **Fórmula 14C**. Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con este paso.

Tabla 15. Compuestos **1420-1424**.

Compuesto	Estructura	Rendimiento
1420		13,4 mg, 29,2%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 864,4.
1421		20,0 mg, 44,9%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 830,3.

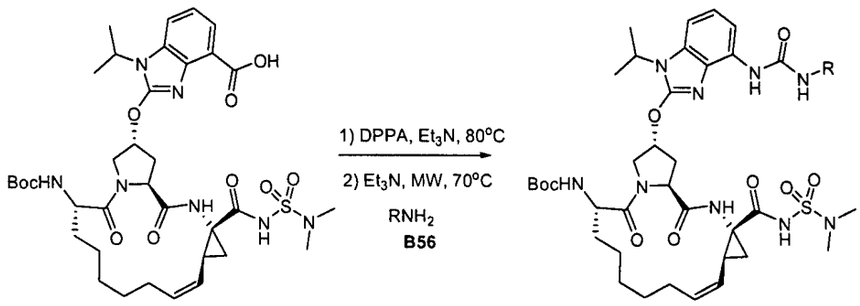
Compuesto	Estructura	Rendimiento
1422		8,8 mg, 44,9%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 815,8.
1423		15,6 mg, 44,6%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 878,3.
1424		25 mg, 70,2%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 891,6.



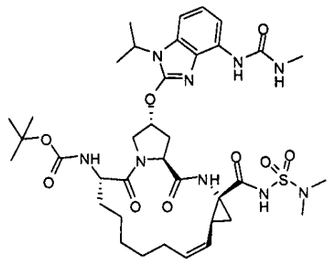
1419 **1425**

[0982] A una solución de compuesto **1419** (40 mg, 1 eq.) en 1 mL de ácido acético y 1,8 mL de H_2O se añadió KCNO (1 eq.) en porciones a 1 mL de H_2O durante 30 min. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó por otras 18 horas a 30-40 °C. La LC-MS mostró la reacción concluida. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante una TLC preparativa para obtener compuesto **1425**,16,3 mg, 38,8%, MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 788,3.

Esquema 14D



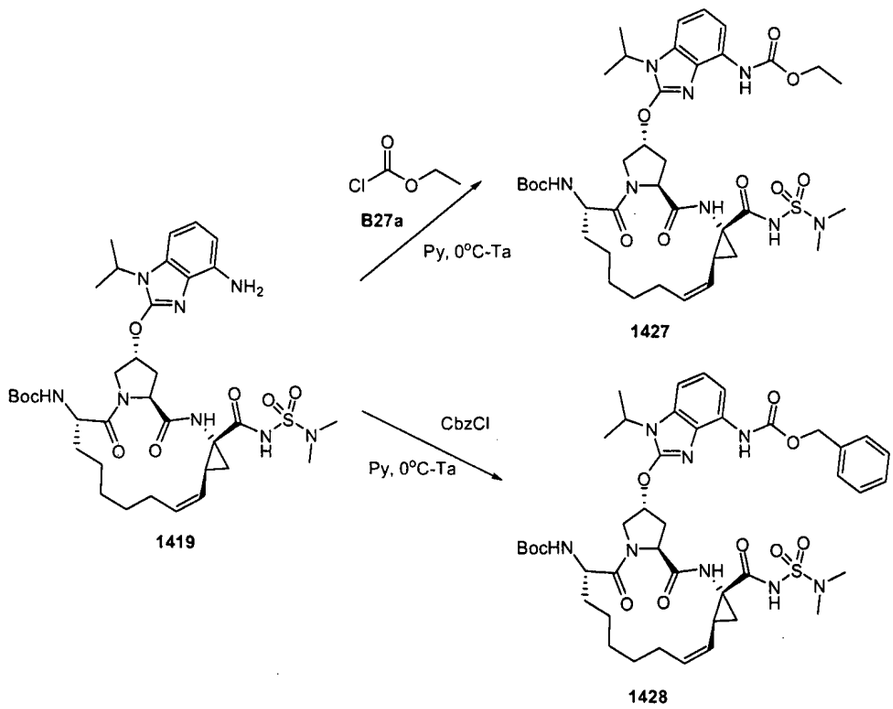
[0983] Procedimiento general: A una solución del intermedio macrocíclico **276** en tolueno anhidro se añadió TEA (5 eq.) y DPPA (3 eq.), la mezcla resultante se agitó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se detectó mediante una LC-MS. Una vez concluida la reacción, la mezcla se vertió en un tubo de microondas, se agregó amina **B56** (3 eq.) y se selló el tubo. La mezcla se calentó a 70 °C en microondas por 20 min. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Se recolectó la fase orgánica, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa para obtener el compuesto de **Fórmula 14C**.



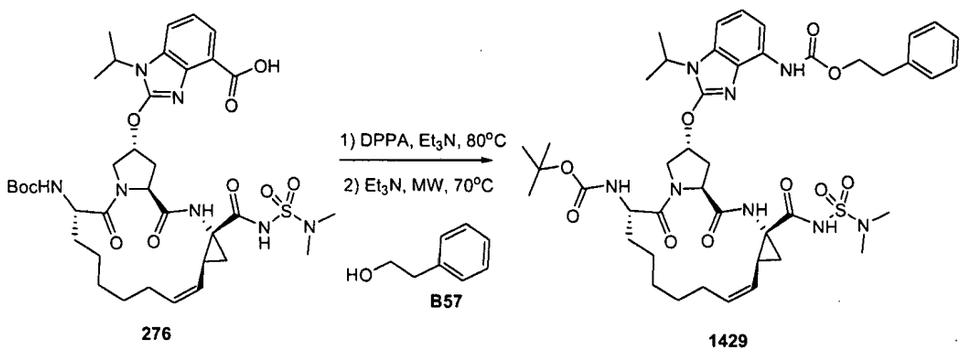
1426

[0984] El compuesto **1426** (5,7 mg, 20,6%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 802,3) se preparó de acuerdo con el Esquema 14D.

14.9 Síntesis de los compuestos **1427-1429**



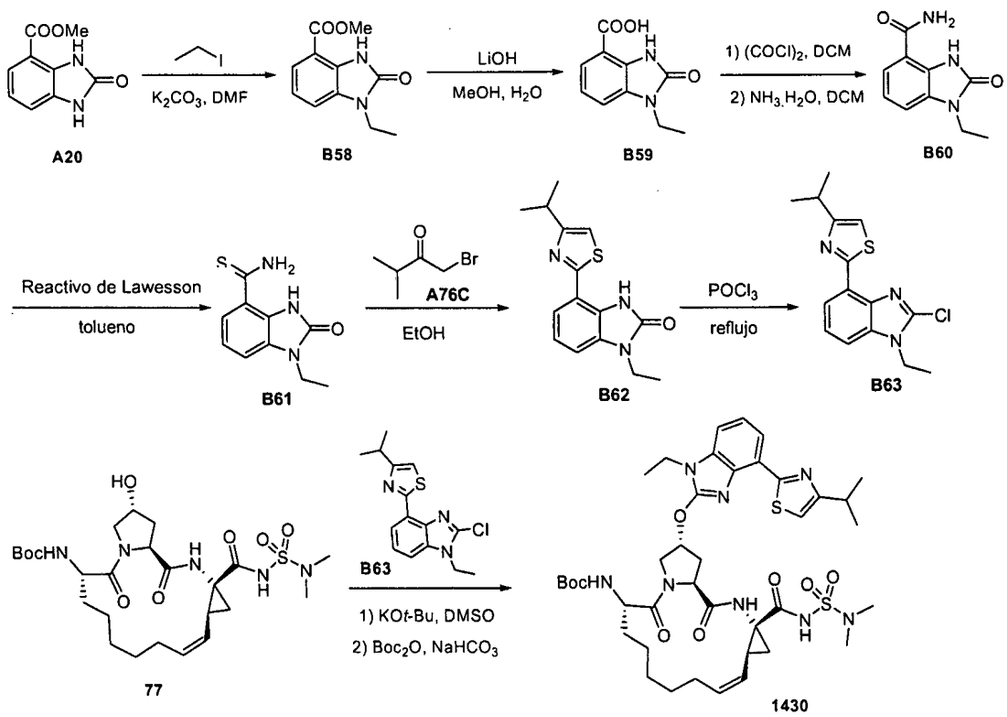
[0985] A una solución del compuesto **1419** (40 mg, 0,054 mmol, 1 eq.) en 2 mL de piridina se añadió compuesto **B27a** (1,1 eq.) a 0 °C. La solución se agitó por 2 horas a 0 °C, luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se siguió agitando por 18 horas. El análisis LC-MS mostró el término de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl (aq) (1 M), $NaHCO_3$ acuoso saturado y agua. La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El solvente se removió a presión reducida, y el residuo se purificó mediante una TLC preparativa para obtener el compuesto **1427** (7,7 mg, 17,5%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 817,3. El compuesto **1428** (18,4 mg, 40,0%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 879,3) también se preparó siguiendo el mismo procedimiento.



[0986] A una solución de intermedio macrocíclico **276** en tolueno anhidro se añadió TEA (5 eq.) y DPPA (3 eq.), la mezcla resultante se agitó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se detectó mediante una LC-MS. Una vez concluida la reacción, la

mezcla se introdujo en un tubo microondas, se añadió compuesto **B57** (3 eq.) y se selló el tubo. La mezcla se calentó a 70 °C en microondas por 20 min. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Se recolectó la fase orgánica, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa para obtener el compuesto **1429**. 6,9 mg, rendimiento de 15%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 894,0.

14.10 Síntesis de los compuestos **1430-1436**



[0987] A una solución del compuesto **A20** (4,6 g, 23,9 mmol) y K_2CO_3 (6,6 g, 47,9 mmol) en DMF anhidro (100 mL) se añadió yodoetano (4,1 g, 26,3 mmol). La mezcla se agitó alrededor de 12 horas a temperatura ambiente en nitrógeno. Una vez concluida la reacción, la mezcla se neutralizó con HCl (aq) (2 M) y, luego, se extrajo con EtOAc (50 mL × 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na2SO4 anhidro y se concentró para proporcionar un producto bruto, el cual se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente PE/EA=10:1~ 3:1) para obtener el compuesto **B58** (2,7 g, rendimiento de 51%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 220,8.

[0988] A una solución del compuesto **B58** (2,7 g, 12,3 mmol) en MeOH (40 mL) y agua (20 mL) se añadió LiOH (3,0 g, 123 mmol). La mezcla se agitó por 12 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla de reacción se acidificó a pH=3 con HCl (aq) (2 M) y, luego, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró para obtener un producto bruto **B59**, el cual se empleó

directamente en el siguiente paso (2,5 g, rendimiento de 98%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 206,8. **RMN ^{1}H** (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,6 (s, 1 H), 7,45 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,33 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,04 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 3,85-3,78 (m, 2 H), 1,15 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H).

[0989] A una solución del compuesto **B59** (2,5 g, 12,1 mmol) en DCM anhidro (60 mL) se añadió cloruro de oxalilo (4,6 g, 36,4 mmol) a 0 °C, seguido de DMF (dos gotas) a 0 °C. La mezcla se agitó por 15 min a 0 °C y, luego, por otros 15 min a temperatura ambiente. Una vez concluida la reacción, el solvente se evaporó a presión reducida para obtener cloruro de etanoilo bruto. A una solución de cloruro de etanoilo en DCM anhidro (80 mL) se añadió amoníaco (9,7 mL) y, luego, la mezcla se agitó por 12 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se filtraron los sólidos, se lavaron con DCM y se secaron en un liofilizador al vacío para obtener un compuesto **B60** sólido y blanco, el cual se empleó directamente en el siguiente paso (2,0 g, rendimiento de 81%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 205,9.

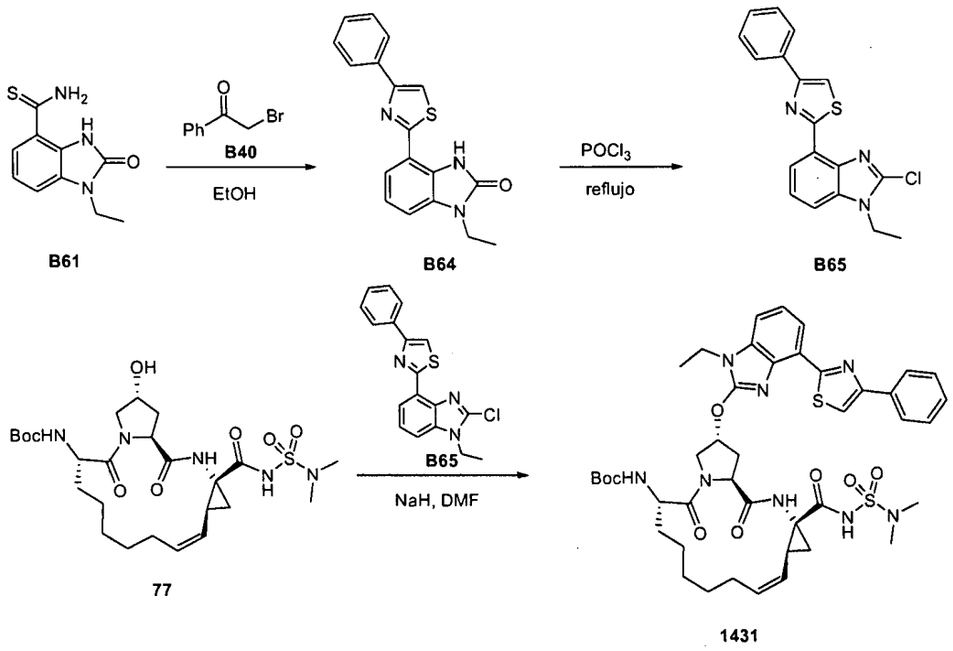
[0990] Se introdujo en un matraz compuesto **B60** (2,0 g, 9,8 mmol), reactivo de Lawesson (2,0 g, 4,9 mmol) y tolueno anhidro (60 mL). La mezcla se calentó a reflujo en nitrógeno. Una vez concluida la reacción, se filtraron los sólidos y se lavaron con EtOAc para obtener un compuesto **B61** bruto de color amarillo, el cual se empleó directamente en el siguiente paso (1,6 g, rendimiento de 72%).

[0991] A una solución del compuesto **B61** (345 mg, 1,56 mmol) en EtOH (5 mL) se añadió compuesto **A76c** (514 mg, 3,12 mmol). La mezcla se calentó a reflujo en nitrógeno. Una vez concluida la reacción, el solvente se evaporó a presión reducida para obtener un producto bruto, el cual se aisló mediante una TLC preparativa (PE/EA = 3:1) para obtener el compuesto **B62** (201 mg, rendimiento de 45%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 287,8.

[0992] El compuesto **B62** (201 mg, 0,70 mmol) se disolvió en $POCl_3$ (3 mL) y la mezcla se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. Una vez concluida la reacción, se evaporó la mayor parte del $POCl_3$ y, luego, la mezcla se introdujo agua fría, se neutralizó con amoníaco en refrigeración y, luego, se extrajo con EtOAc (20 mL × 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró para obtener un producto bruto (compuesto **B63**), el cual se empleó directamente en el siguiente paso (168 mg, rendimiento de 79%).

[0993] El compuesto **77** (314 mg, 0,55 mmol) se disolvió en DMSO (4 mL) y la solución se desgasificó con nitrógeno. Posteriormente, se incorporó KO*t*-Bu (278 mg, 2,48 mmol) y la mezcla se agitó por una hora a temperatura ambiente en nitrógeno. Seguidamente, se añadió compuesto **B63** (168 mg, 0,55 mmol) y la mezcla se agitó por 12 horas a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se supervisó mediante una LC-MS. Se detectó el producto de-Boc. La reacción se enfrió mediante agua helada. La mezcla se acidificó a pH=6~7 con HCl

(aq) (0,1 M) y, luego, se agregó MeOH (5 mL), $NaHCO_3$ (55 mg, 0,66 mmol), Boc_2O (120 mg, 0,55 mmol). La mezcla se agitó por una hora a temperatura ambiente. Posteriormente, se evaporó el MeOH a presión reducida y la mezcla resultante se acidificó a pH=5~6 con HCl (aq) (0,1 M), luego se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na2SO4 anhidro y se concentró para obtener un producto bruto, el cual se purificó mediante una HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **1430** (73,4 mg, rendimiento de 17%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 841,2.

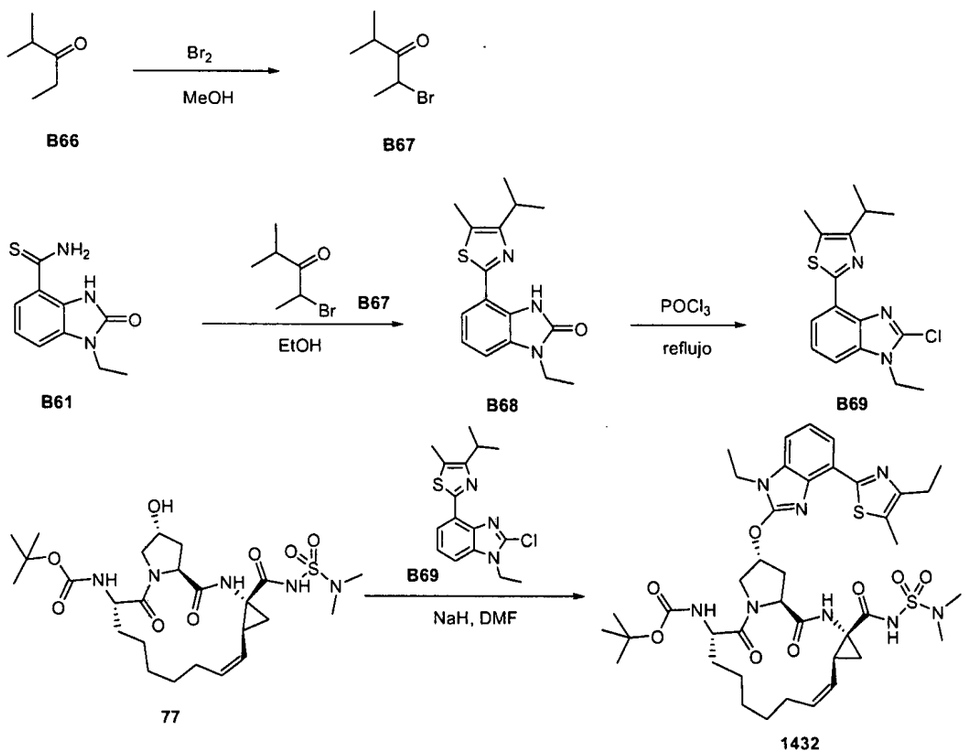


[0994] A una solución del compuesto **B60** (150 mg, 0,68 mmol) en EtOH (3 mL) se añadió compuesto **B40** (162 mg, 0,81 mmol). La mezcla se calentó a reflujo en nitrógeno. Una vez concluida la reacción, se evaporó el solvente a presión reducida para obtener un producto bruto, el cual se purificó mediante una TLC preparativa (PE/EA=3:1) para proporcionar el compuesto **B64** (128 mg, rendimiento de 59%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 321,8.

[0995] El compuesto **B64** (128 mg, 0,40 mmol) se disolvió en $POCl_3$ (3 mL) y, luego, la mezcla se calentó a reflujo en nitrógeno. Una vez concluida la reacción, se evaporó la mayor parte del $POCl_3$, y la mezcla se introdujo en agua helada, se neutralizó con amoníaco en refrigeración y, luego, se extrajo con EtOAc (20 mL × 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró para obtener un compuesto **B65** bruto, el cual se empleó directamente en el siguiente paso (123 mg, rendimiento de 91%).

[0996] El compuesto **77** (206 mg, 0,36 mmol) se disolvió en DMF (2 mL) y la solución se desgasificó con nitrógeno. Posteriormente, la solución se enfrió a 0 °C y se añadió NaH (60% de dispersión en aceite mineral, 115 mg, 2,88 mmol). La mezcla se agitó por una hora a 0 °C en nitrógeno.

Posteriormente, se agregó compuesto **B65** (123 mg, 0,36 mmol) y la mezcla se agitó por 12 horas a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se supervisó mediante una LC-MS. Una vez que terminó la reacción, se detuvo con agua helada, se neutralizó con HCl (aq) (0,1 M), y se extrajo con EtOAc (20 mL × 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro, y se concentró al vacío para obtener un producto bruto, el cual se purificó mediante una HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **1431** (75,5 mg, rendimiento de 24%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 875,3.

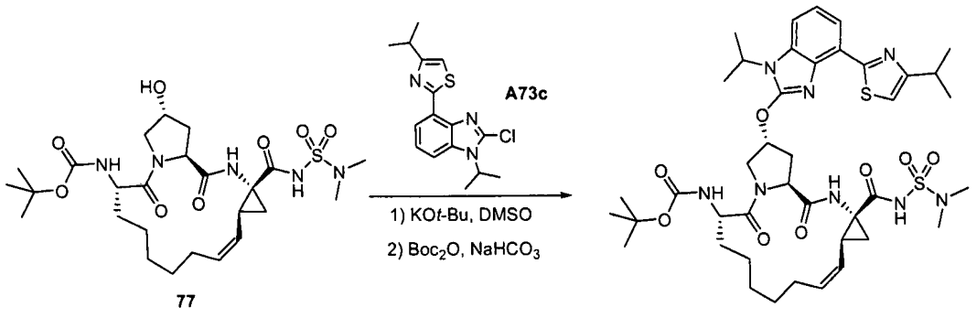


[0997] A una solución de compuesto **B66** (15 g, 150 mmol) en MeOH (150 mL) se añadió, en porciones, Br_2 (9 mL, 180 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó por 1,5 horas a temperatura ambiente, se le agregó agua (150 ml) y, luego, se agitó por otros 15 min. La mezcla se concentró y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro, y se concentró para obtener un compuesto **B67** bruto (10 g), el cual se empleó directamente en el siguiente paso.

[0998] En un matraz se introdujo compuesto **B61** (44 mg, 0,199 mmol), **B67** (0,1 mL, bruto) y EtOH (2 mL). La mezcla se agitó por 2 horas a 110 °C. Una vez concluida la reacción, la mezcla se concentró y se purificó mediante una TLC preparativa para obtener compuesto **B68** (20 mg, rendimiento de 33%). **RMN ^{1}H** ($CDCl_3$) δ: 9,64 (s, 1 H), 7,26 (t, *J*=13,5 Hz, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 6,95 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H), 3,96-3,93 (m, 2 H), 3,11-3,06 (m, 1 H), 2,40 (s, 1 H), 1,36-1,29 (m, 9 H).

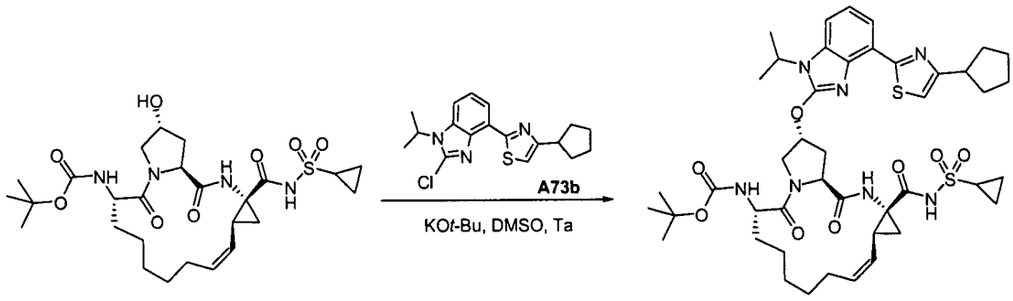
[0999] El compuesto **B68** (20 mg, 0,06 mmol) se disolvió en $POCl_3$ (2 mL) y la mezcla se calentó a reflujo por 4 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de terminar la reacción, la mayor parte del $POCl_3$ se evaporó, y la mezcla se introdujo en agua helada, se neutralizó con amoníaco en refrigeración y, luego, se extrajo con EtOAc (20 mL × 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró para obtener un componente bruto **B69**, el cual se empleó directamente en el siguiente paso (20 mg, rendimiento de 94%).

[1000] El procedimiento para preparar compuesto **1432** es similar al de la preparación del compuesto **1431.** 7 mg, rendimiento de 12%. MS (ESI) m / z (M+H)+ 855,4.



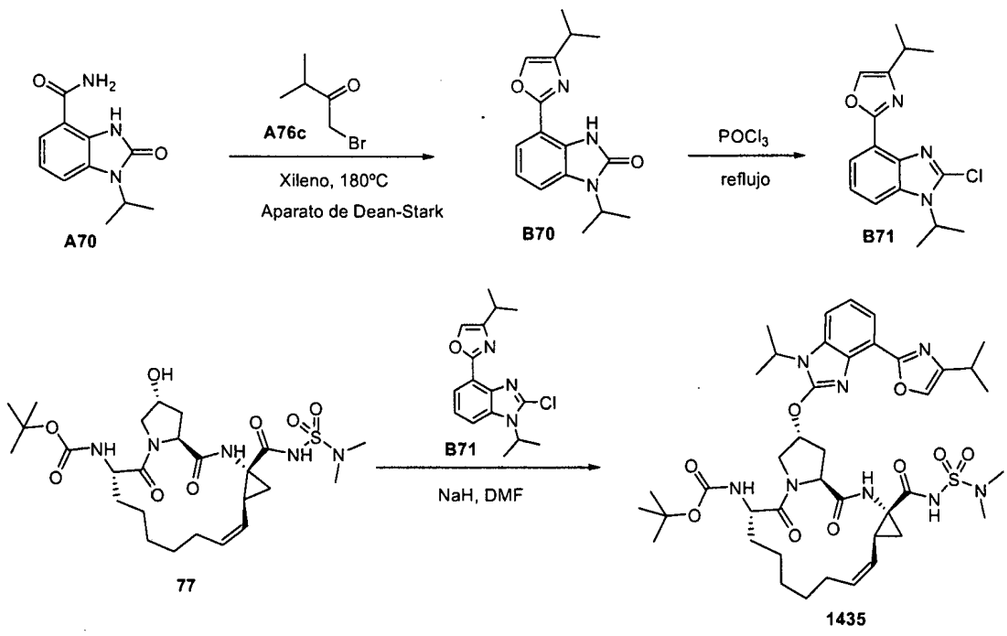
77 1433

[1001] El procedimiento para preparar compuesto **1433** es similar al de la preparación de compuesto **1431**. 230 mg, rendimiento de 51%. MS (ESI) m / z (M+H)+ 855,3.



78f 1434

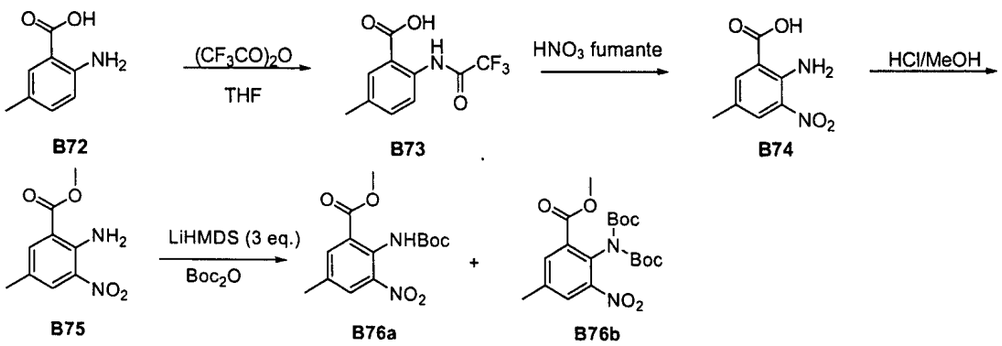
[1002] El procedimiento para preparar compuesto **1434** es similar al de la preparación de compuesto **1431.** 73,6 mg, rendimiento de 24%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 878,2.

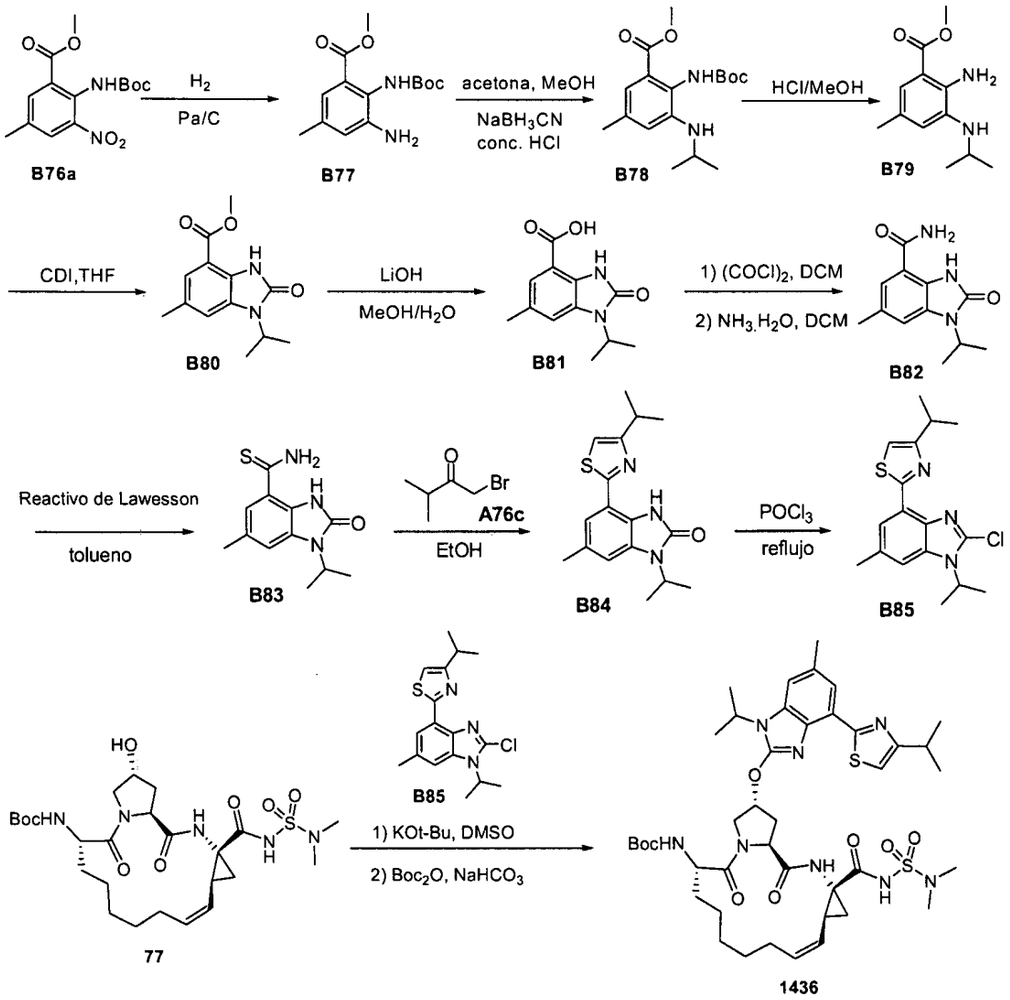


[1003] En un matraz se añadió compuesto **A70** (890 mg, 4 mmol), compuesto **A76c** (1,34 g, 8 mmol) y xileno. La mezcla se agitó a 130 °C con un aparato de Dean-Stark para remover el agua. Después de agitarla por 36 horas, la mezcla se concentró y se purificó mediante una TLC preparativa para proporcionar el compuesto **B70** (200 mg, rendimiento de 17,5%). **RMN ^{1}H** ($CDCl_3$) δ: 9,50 (s, 1 H), 7,50 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,11 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H), 7,06-7,02 (m, 1 H), 4,73-4,66 (m, 1 H), 2,85-2,80 (m, 1 H), 1,49 (d, *J*=6,8 Hz, 6 H), 1,22 (m, 6 H).

[1004] En un matraz (10 mL) se añadió compuesto **B70** (200 mg, 0,7 mmol) y $POCl_3$ (4 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez concluida la reacción, la mayor parte del $POCl_3$ se evaporó, el residuo se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con $NaHCO_3$ (aq) saturado y agua, se secó en Na_2SO_4 anhidro, y se concentró para obtener el compuesto **B71** (170 mg, rendimiento de 80%).

[1005] El procedimiento para preparar el compuesto **1435** es similar al de la preparación del compuesto **1431.** 35 mg, rendimiento de 10%. MS (ESI) m / z (M+H)+ 839,4.





[1006] A una solución de compuesto **B72** (5 g, 33 mmol) en THF anhidro (25 mL) se añadió gota a gota $(CF_3CO)_2O$ (25 mL) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 30 °C por 16 horas. Posteriormente, la solución se introdujo en agua helada. Se filtró el sólido, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar compuesto **B73** (5,6 g, rendimiento de 69%).

[1007] A un ácido nítrico fumante (20 mL) se añadió, en una porción, compuesto **B73** (5,6 g, 22,7 mmol) a 4 °C. La solución resultante se agitó a 4 °C por una hora. La solución se introdujo en agua helada, se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar compuesto **B74** bruto (5,0 g, rendimiento bruto de 113%).

[1008] Se introdujo en un matraz compuesto **B74** (5,0 g, 25,5 mmol) y HCl/MeOH (4 M, 50 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo y se mantuvo a esta temperatura por 16 horas. La reacción se supervisó mediante una TLC. Una vez concluida la reacción, se removió el solvente a presión reducida. El residuo se neutralizó con TEA; luego, se diluyó con EtOAc (200 mL), se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **B75** (3,0 g, rendimiento de 56%).

[1009] A una solución de compuesto **B75** (2,0 g, 9,5 mmol) en THF anhidro (30 mL) a 0 °C se añadió Boc_2O (8,3 g, 38 mmol) en una porción. Luego, se agregó LiHMDS (1,0 M solución en THF, 28,5 Ml, 28,5 mmol) gota a gota a través de una jeringa durante 15 min. La solución resultante se agitó por 3,5 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se detuvo la reacción por medio de NH_4Cl (aq) saturado. El solvente se evaporó y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar compuesto **B76a** (380 mg, rendimiento de 13%) y compuesto **B76b** (1,6 g, rendimiento de 41%).

[1010] A una solución de compuesto **B76a** (380 mg, 1,23 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió Pd/C (0,2 g). La mezcla resultante se agitó por 4 horas a temperatura ambiente en H_2 (15 Psi). La reacción se supervisó mediante una TLC. Una vez concluida la reacción, se filtró el catalizador y se removió el solvente a presión reducida para proporcionar compuesto **B77** (340 mg, rendimiento de 98,8%).

[1011] A una solución de compuesto **B77** (340 mg, 1,2 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió acetona (0,17 mL, 2,4 mmol) y HCl concentrado (0,13 mL). La mezcla resultante se agitó por 30 min a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió NaBH3CN (113 mg, 1,8 mmol). La reacción se supervisó mediante una TLC. Una vez concluida la reacción, se removió el solvente a presión reducida para proporcionar compuesto **B78** (380 mg, rendimiento bruto de 98,4%).

[1012] Se introdujo en un matraz compuesto **B78** (380 mg, 1,18 mmol) y HCl/MeOH (20 mL) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y se agitó por 30 min. La reacción se supervisó mediante una TLC. Una vez concluida la reacción, se removió el solvente a presión reducida. El residuo se neutralizó mediante NaHCO3 (aq) saturado y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). La capa orgánica se combinó y se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, y el solvente se removió a presión reducida para proporcionar compuesto **B79** bruto (280 mg, rendimiento bruto de 106,8%).

[1013] En un tubo de microondas se introdujo compuesto **B79** (280 mg, 1,26 mmol), CDI (822 mg, 5,0 mmol) y THF anhidro (20 mL). Se selló el recipiente de reacción y se calentó en microondas a 120 °C durante una hora. La reacción se supervisó mediante una TLC. Una vez concluida la reacción, la mezcla se acidificó mediante HCl (aq) (0,1 M). Posteriormente, la mayor parte del solvente se removió a presión reducida. El sólido se filtró, se lavó con HCl (aq) (0,1 M) y se recuperó para proporcionar el compuesto **B80** (210 mg, rendimiento de 71%).

[1014] En un matraz se introdujo compuesto **B80** (210 mg, 0,9 mmol), LiOH (216 mg, 9 mmol), MeOH (30 mL) y H_2O (30 mL). La mezcla se agitó por 16 h a 40 °C. Se

realizó un seguimiento de la reacción mediante una TLC. Una vez concluida la reacción, se removió la mayor parte del solvente a presión reducida, y el residuo se acidificó mediante HCl (aq) (0,1 M). Se formó un precipitado. Se recuperó el sólido por filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto **B81** (140 mg, rendimiento de 70%).

[1015] A una solución del compuesto **B81** (140 mg, 0,6 mmol) en DCM anhidro (10 mL) se añadió cloruro de oxalilo (0,1 mL, 1,2 mmol), seguido de una gota de DMF. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente hasta disolverse todos los sólidos, luego se removió el solvente a presión reducida. El residuo se disolvió nuevamente en DCM anhidro (10 mL) y se le añadió amoníaco. Se precipitó el sólido. Después de agitar durante 30 min, el sólido se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto **B82** (140 mg, rendimiento de 100%).

[1016] En un matraz se introdujo compuesto **B82** (180 mg, 0,6 mmol), reactivo de Lawesson (123 mg, 0,3 mmol) y tolueno anhidro (10 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo y se mantuvo a esta temperatura durante 4 horas. Se supervisó la reacción mediante una LC-MS. Una vez concluida la reacción, se removió el solvente a presión reducida, y el producto bruto se purificó mediante una TLC preparativa (EtOAc como eluyente) para obtener el compuesto **B83** (70 mg, rendimiento de 47%).

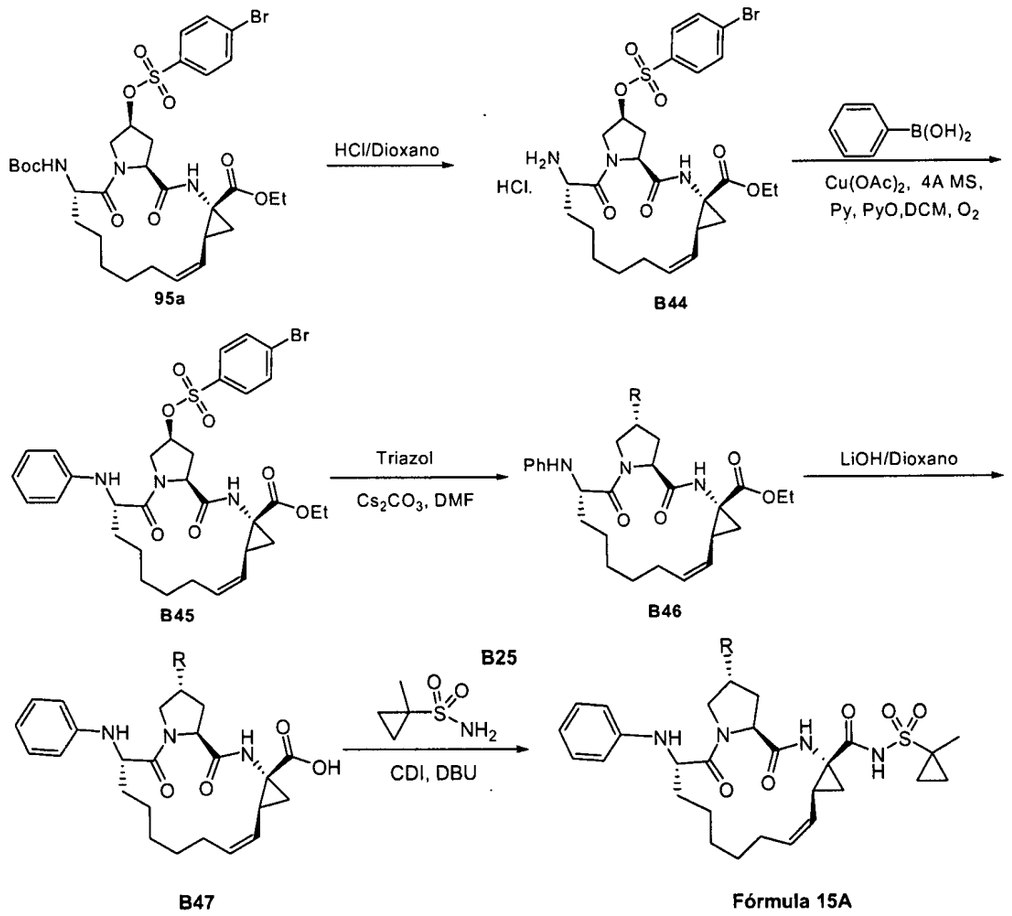
[1017] Se introdujo en un matraz compuesto **B83** (70 mg, 0,28 mmol), compuesto **A76c** (140 mg, 0,84 mmol) y EtOH (15 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo y se mantuvo a esta temperatura por 16 horas. Se supervisó la reacción mediante una LC-MS. Una vez concluida la reacción, se removió el solvente a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante una TLC preparativa (PE:EA=3:1) para proporcionar el compuesto **B84** (80 mg, rendimiento de 90%).

[1018] En un matraz se introdujo compuesto **B84** (80 mg, 0,25 mmol) y $POCl_3$ (3 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo y se mantuvo a esta temperatura durante 4 horas. Se hizo un seguimiento de la reacción mediante una LC-MS. Una vez concluida la reacción, la mayor parte del $POCl_3$ se evaporó, y el residuo se diluyó con agua helada, se neutralizó con $NaHCO_3$ (aq) saturado y se extrajo con EtOAc (30 mL × 3). La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, y el solvente se removió a presión reducida para proporcionar el compuesto **B85** (100 mg, rendimiento bruto de 120,5%). El producto bruto se empleó directamente en el siguiente paso.

[1019] El procedimiento para preparar el compuesto **1436** es similar al de la preparación del compuesto **1431.** (48,3 mg, rendimiento de 18,6%). MS (ESI) m / z (M+H)+ 868,7.

Ejemplo 15

Esquema 15A

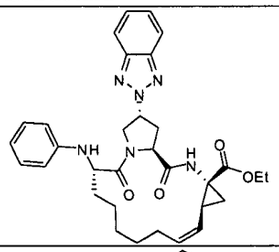
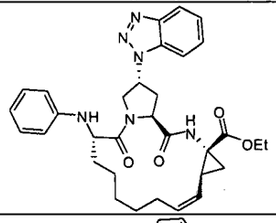
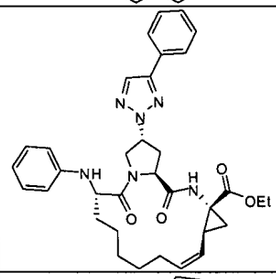
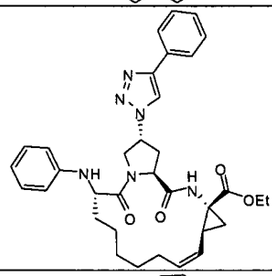
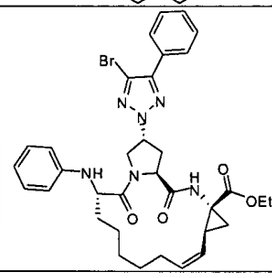


[1020] A una solución del compuesto **95a** (430 mg, 0,60 mmol) en 12 mL de DCM anhidro se añadió una solución de HCl/dioxano (4N, 6 mL), la solución resultante se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. Una vez concluida la reacción, se evaporó la solución al vacío para proporcionar el compuesto base **B44** como un sólido blanco. (392 mg, rendimiento de 100%) MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 611,9.

[1021] Una mezcla de compuesto **B44** (391 mg, 0,6 mmol.), ácido fenilborónico (221 mg, 1,8 mmol.), $Cu(OAc)_2$ (868 mg, 4,8 mmol.), piridina (379 mg, 4,8 mmol.), piridina N-óxido (456 mg, 4,8 mmol.) y tamices moleculares (4A) en diclorometano (10 mL) se agitó por 12 h a temperatura ambiente en una atmósfera de oxígeno. Se supervisó la reacción mediante una LC-MS. Una vez concluida la reacción, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una TLC preparativa para proporcionar el compuesto **B45** (300 mg, rendimiento de 72%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 689,1.

[1022] A una solución del precursor macrocíclico **B45** y triazol en DMF se añadió carbonato de cesio. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C toda la noche. La reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se concentró para proporcionar un residuo de color amarillo. El compuesto **B46** se aisló mediante una HPLC preparativa. Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon en este paso.

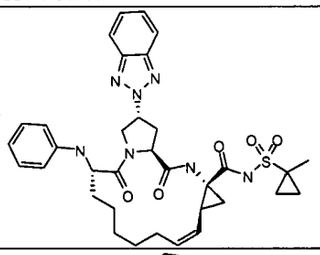
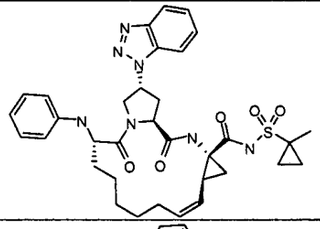
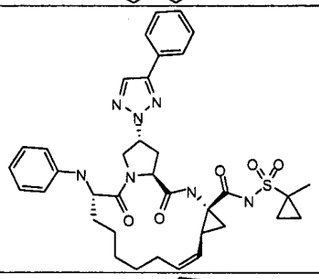
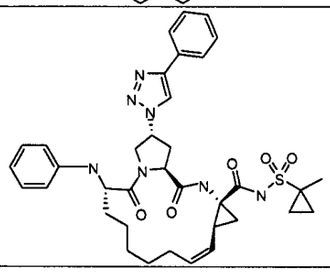
Tabla 16. Compuestos **B46a-B46e**.

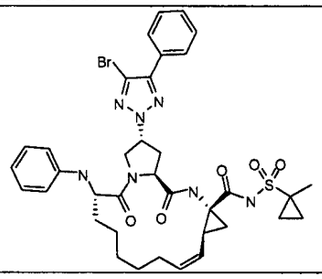
Compuesto	Estructura	Rendimiento
B46a		90 mg, rendimiento de 74%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 571,1.
B46b		28 mg, rendimiento de 24%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 571,1.
B46c		80 mg, rendimiento de 70%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 597,1.
B46d		15 mg, rendimiento de 14%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 597,1.
B46e		42 mg, rendimiento de 82%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 676,1.

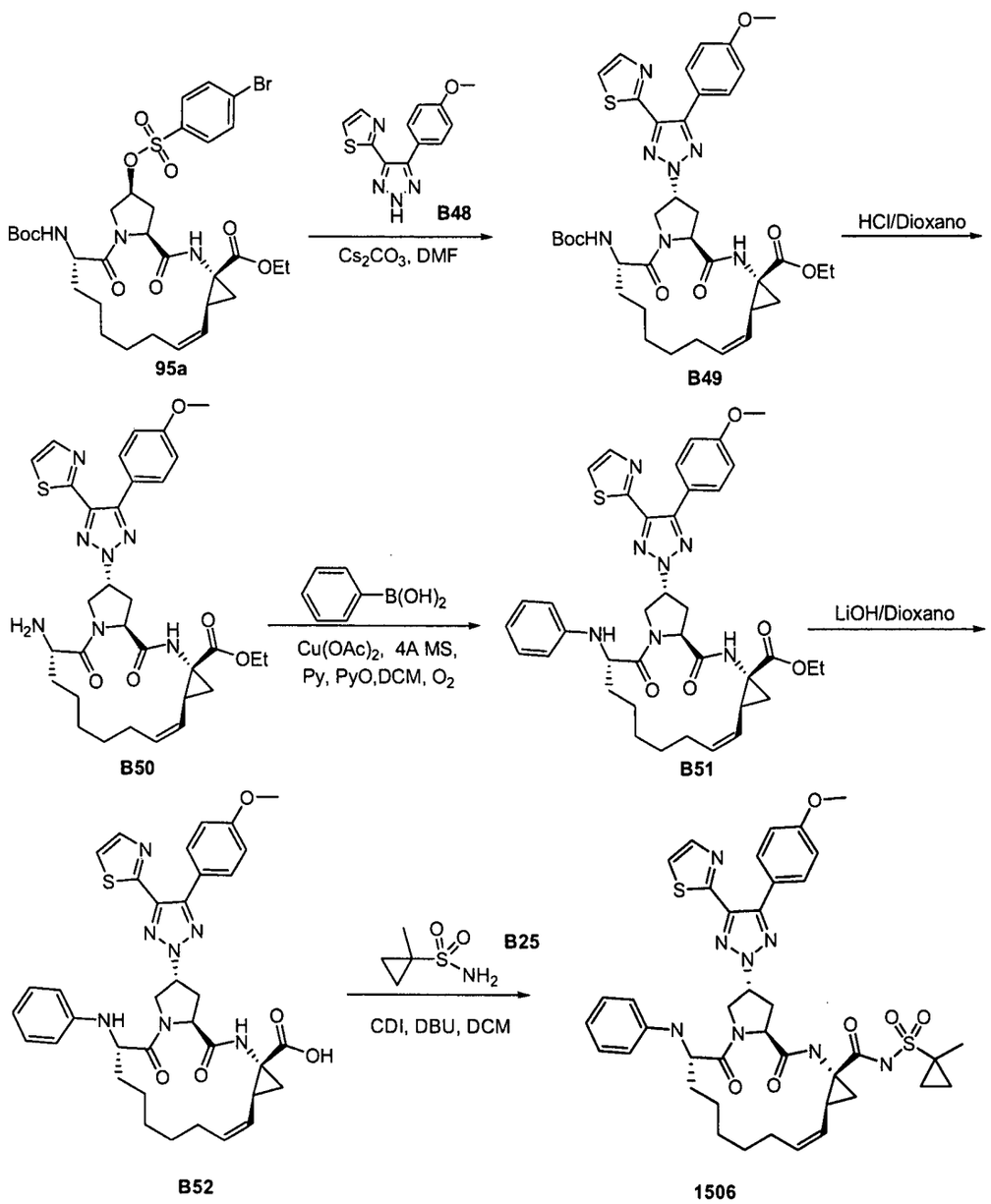
[1023] Se añadió LiOH (1N) a una solución de compuesto **B46** en dioxano. La solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se ajustó a pH=3 con ácido cítrico, luego se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó al vacío para proporcionar el compuesto **B47**.

[1024] Una solución de compuesto **B47** (1 eq.) y CDI (3 eq.) en DCM se agitó a reflujo durante 4 horas en una atmósfera de nitrógeno, luego se añadió sulfonamida (3 eq.) y DBU (3 eq.). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante la noche. La solución de reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El compuesto final de Fórmula 15A se purificó mediante una HPLC preparativa. En este paso se prepararon los compuestos **1501-1505**.

Tabla 17. Compuestos **1501-1505**

Compuesto	Estructura	Rendimiento
1501		29,5 mg, rendimiento de 45%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 660,1.
1502		8,7 mg, rendimiento de 42%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 660,1.
1503		42 mg, rendimiento de 36%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 686,3.
1504		8,6 mg, rendimiento de 26%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 686,3.

Compuesto	Estructura	Rendimiento
1505		12 mg, rendimiento de 26%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 764,2; 766,1.



[1025] A una solución de precursor macrocíclico **95a** (120 mg, 0,17 mmol) y **B48** (57 mg, 0,22 mmol) en DMF se añadió carbonato de cesio (218 mg, 0,67 mmol). La mezcla de

reacción se agitó toda la noche a 70 °C. La reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se concentró para proporcionar un residuo de color amarillo, el cual se purificó mediante una HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **B49** (110 mg, rendimiento de 89%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 734,2.

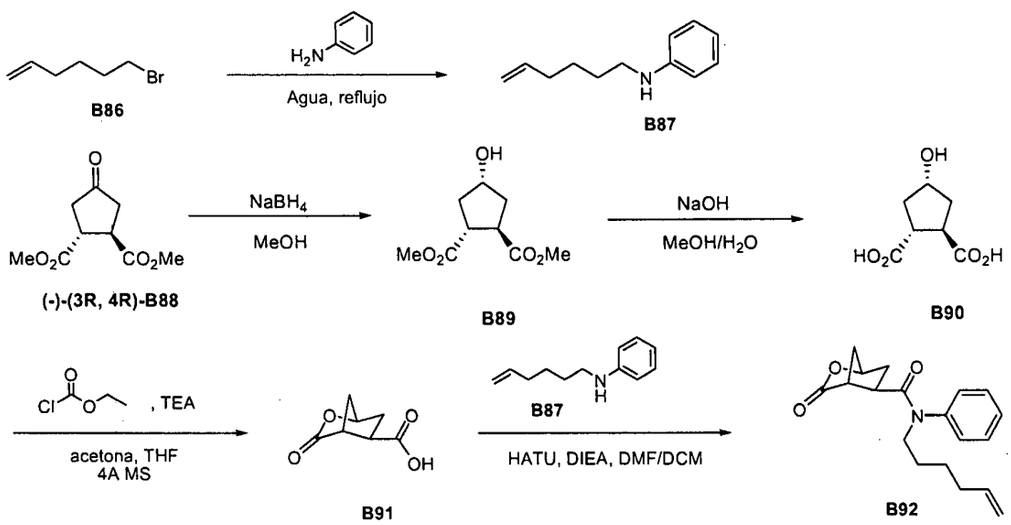
[1026] A una solución de compuesto **B49** (110 mg, 0,15 mmol) en 5 mL de DCM anhidro se añadió una solución de HCl/dioxano (4N, 5 mL), la solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Una vez concluida la reacción, la solución se concentró al vacío para obtener el compuesto base **B50** como un sólido de color amarillo (100 mg, rendimiento de 99%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 634,2.

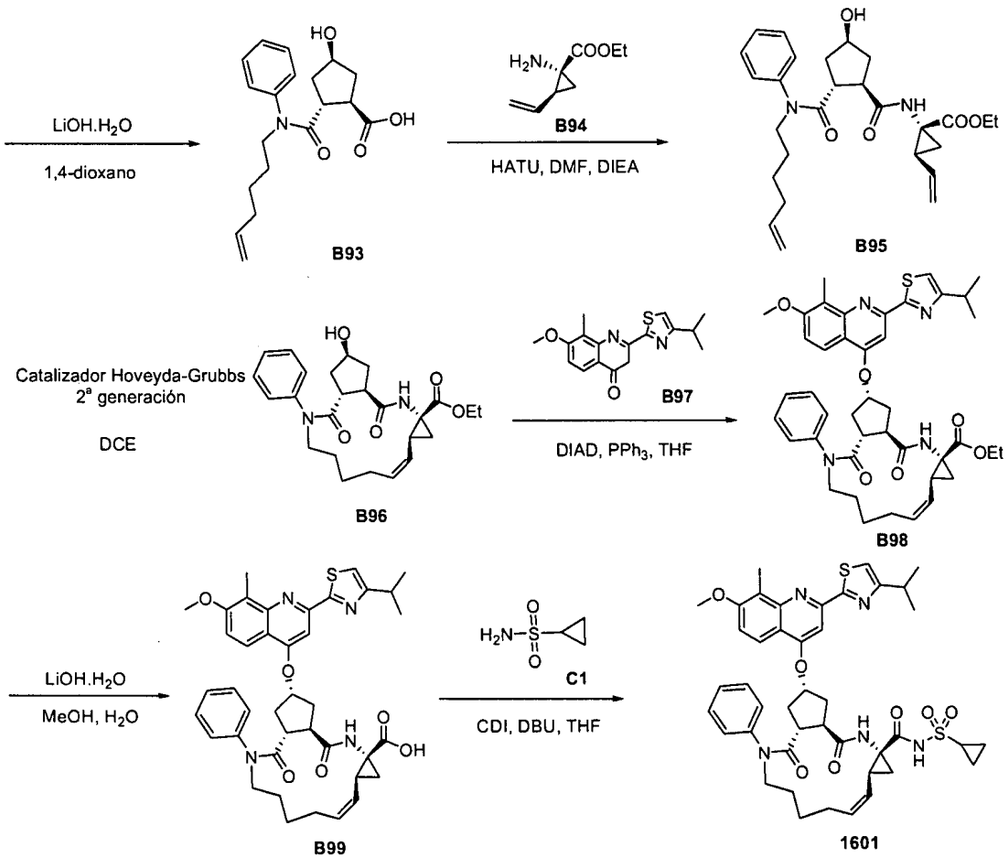
[1027] El compuesto **B51** se preparó siguiendo el procedimiento general y se obtuvo, mediante una TLC preparativa, como un sólido de color amarillo claro (62 mg, rendimiento de 55%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 710,3.

[1028] El compuesto **B52** se preparó siguiendo el procedimiento general, y se liofilizó como un sólido amarillo claro (48 mg, rendimiento de 81%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 682,2.

[1029] El compuesto **1506** se preparó siguiendo el procedimiento general. El compuesto final se purificó mediante una HPLC preparativa. (30 mg, rendimiento de 53%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 799,3. El compuesto **1506** también puede prepararse siguiendo el método utilizado para la preparación del compuesto **1501**.

Ejemplo 16





[1030] Una mezcla de anilina (10 g, 0,1 mol), 6-bromo-1-hexeno **B86** (8,7 g, 0,054 mol) y agua (30 mL) se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se alcalinizó con Na_2CO_3 (aq) saturado para ajustar el pH a 10. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (200 mL × 3). La fase orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto **B87** (3,3 g, rendimiento de 17,6%) de color amarillo claro.

[1031] Se añadió borohidruro de sodio (1,23 g, 3,25 mmol) a una solución agitada de compuesto **B88** (5 g, 2,5 mmol) en metanol (100 mL) a 0° C. Después de una hora, se detuvo la reacción con 200 mL de salmuera. Se concentró, se extrajo con acetato de etilo y se secó en Na_2SO_4 concentrado al vacío, para proporcionar el compuesto **B89** (4,1 g, rendimiento de 81%, $[\alpha]_D$ de -64) como un aceite amarillo.

[1032] Se añadió hidróxido de sodio acuoso (1 M, 80 mL) a una solución agitada de compuesto **B89** (4 g, 19,8 mmol) en metanol (80 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 4 horas, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl (aq) (3 M), se evaporó y, luego, se evaporó varias veces con tolueno. El residuo se lavó con THF anhidro (200 mL × 3) y se filtró.

El filtrado se concentró para obtener el compuesto bruto **B90** como un sólido blanco (3,4 g, rendimiento bruto de 100%).

[1033] A una suspensión del compuesto **B90** (0,3 g, 1,72 mmol) en THF (6 mL) y acetona (6 mL), se añadió trietilamina (0,17 g, 1,72 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C, y se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (0,472 g, 4,35 mmol). La mezcla se agitó por 2 horas más de 0 °C a 5 °C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con THF (25 mL). El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto bruto **B91** (0,18 g, rendimiento de 67%) como un líquido viscoso amarillo claro.

[1034] Una mezcla de compuesto **B91** (0,18 g, 1,15 mmol), compuesto **B87** (0,244 g, 1,38 mmol), HATU (0,88 g, 2,3 mmol), DMF (2,5 mL), CH_2Cl_2 (6 mL) y DIEA (0,29 g, 2,3 mmol) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (20 mL), se lavó sucesivamente con 0,1 M HCl (aq) (10 mL × 3), $NaHCO_3$ (aq) saturado (10 mL) y agua (10 mL). La fase orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna para obtener el compuesto **B92** (0,1 g, rendimiento de 29%) como un aceite de color amarillo claro.

[1035] A una solución de $LiOH.H_2O$ (52 mg, 1,24 mmol) en H_2O (5 mL) se añadió gota a gota una solución de compuesto **B92** (0,26 g, 0,83 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 5 horas a temperatura ambiente, luego se acidificó mediante HCl (aq) (1 M) a pH = 2~3. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL × 3). La fase orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el compuesto **B93** (0,27 g, rendimiento de 98%) como un aceite viscoso e incoloro.

[1036] A una solución de compuesto **B93** (0,11 g, 0,332 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y DMF (1,5 mL) se añadió DIEA (0,176 mL, 0,996 mmol) y compuesto **B94** (0,127 g, 0,664 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C por 10 min y, luego, se añadió HATU (0,25 g, 0,664 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una vez concluida la reacción, se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante una TLC preparativa para proporcionar el compuesto **B95** (0,1 g, rendimiento de 70%) como un aceite amarillo claro.

[1037] A la solución del compuesto **B95** (0,18 g, 0,384 mmol) en DCE (2300 ml) se añadió el catalizador Hoveyda-Grubbs de segunda generación (20 mg, 0,0319 mmol). La mezcla se desgasificó tres veces, luego se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante toda la noche. Una vez concluida la reacción, se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **B96** (0,16 g, rendimiento de 94,6%) como un aceite amarillo claro.

[1038] A una mezcla del compuesto **B96** (50 mg, 0,114 mmol), PPh_3 (77,4 mg, 0,295 mmol), compuesto **B97** (61 mg, 0,194 mmol) en THF anhidro (4 mL) se añadió DIAD (64,7 mg,

0,331 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante toda la noche. Una vez concluida la reacción, se refrescó con 10 mL de agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL × 3). La fase orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **B98** (20 mg, rendimiento de 24%) como un sólido blanco.

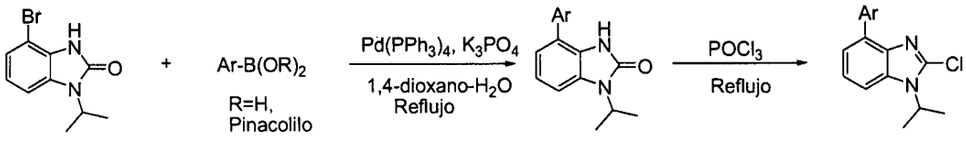
[1039] Una mezcla de compuesto **B98** (40 mg, 0,0543 mmol), $LiOH.H_2O$ (46 mg, 1,086 mmol), THF (1 mL), MeOH (1 mL) y H_2O (1 mL) se agitó a 35~45 °C por 24 horas. Una vez concluida la reacción, la mezcla se neutralizó con HCl (aq) (1 M) a pH = 5. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL × 3). La fase orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el compuesto **B99** (39 mg, rendimiento de 100%) como un sólido amarillo claro.

[1040] Una mezcla de compuesto **B99** (39 mg, 0,056 mmol) y CDI (55 mg, 0,34 mmol) en THF anhidro (5 mL) se calentó a reflujo por 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se agregó sulfonamida **C1** (20 mg, 0,169 mmol) y DBU (69 mg, 0,453 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C toda la noche. Se realizó un seguimiento de la reacción mediante una LC-MS. Una vez concluida la reacción, se desactivó la mezcla con 10 mL de NaCl (aq) saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL × 3). La fase orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **1601** (20 mg, rendimiento de 43,5%) como un sólido de color amarillo claro. **RMN ^{1}H** ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 11,0 (s, 1 H), 7,92 (d, *J*=9 Hz, 1 H), 7,48-7,46 (m, 3 H), 7,24 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H), 7,15 (d, *J*=9 Hz, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 5,66-5,64 (m, 1 H), 5,06-4,86 (m, 3 H), 4,07 (s, 3 H), 3,43-3,12 (m, 3 H), 2,90-2,86 (m, 2 H), 2,64 (s, 4 H), 2,42 (s, 1 H), 2,30-2,22 (m, 1 H), 2,18-2,02 (m, 2 H), 1,95-1,65 (m, 3 H), 1,61-1,40 (m, 4 H), 1,25 (d, 6 H), 1,22-1,15 (m, 3 H), 1,11-0,90 (m, 2 H). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$:812,1.

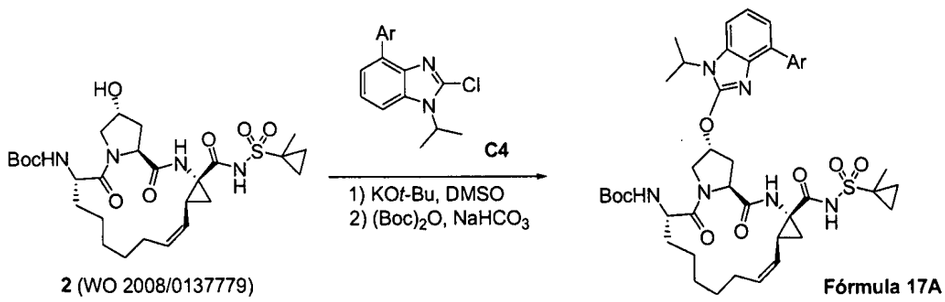
Ejemplo 17

17.1 Síntesis de los compuestos **1701-1707**

Esquema 17A



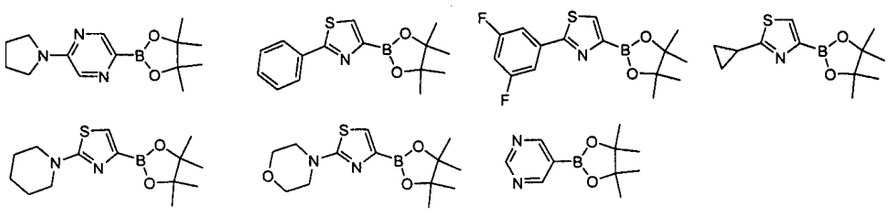
C1 C2 C3 C4



2 (WO 2008/0137779) Fórmula 17A

[1041] En un matraz se introdujo compuesto **C1** (1 eq.), compuesto **C2** (1 eq.), K_3PO_4 (55 mg, 0,26 mmol, 1,5 eq.), 2 mL de 1,4-dioxano y 100 µL de agua. El matraz se purgó con nitrógeno y, luego, se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,01 eq.). La mezcla se calentó a reflujo y se agitó por 18 horas. La LC-MS mostró el término de la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió agua (5 mL). Posteriormente, se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una TLC preparativa para proporcionar el compuesto **C3**.

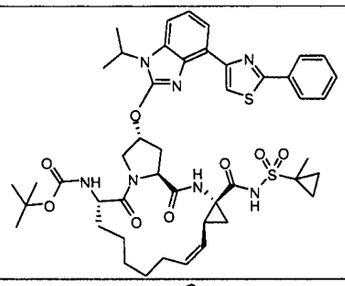
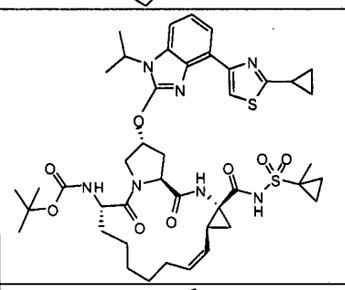
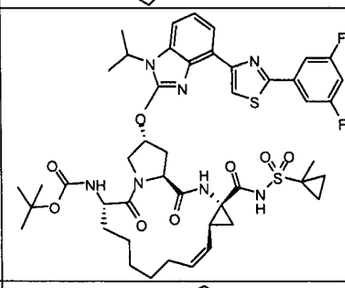
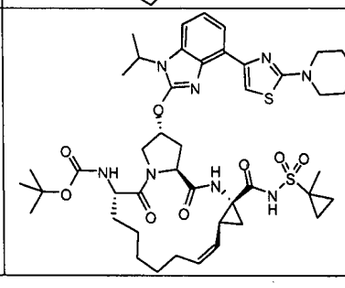
[1042] Los siguientes boratos se unieron al compuesto **C1** empleando el procedimiento descrito anteriormente, aunque éste no se limita a esos ejemplos:

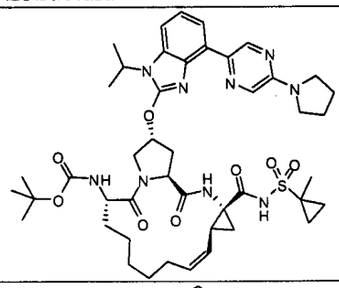
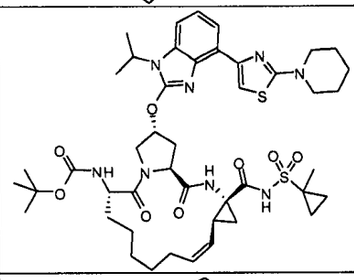
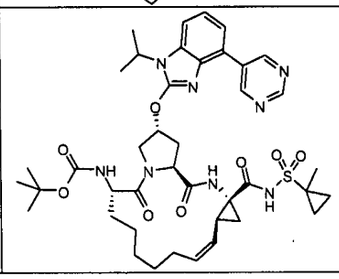


[1043] El compuesto **C3** se disolvió en $POCl_3$ y, luego, la mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno. Al terminar la reacción y enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se introdujo en agua helada, se neutralizó con amoníaco en refrigeración y se extrajo con EtOAc (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para obtener un compuesto **C4** bruto, el cual se empleó directamente en el siguiente paso.

[1044] A una solución del compuesto **2** (1 eq.) en 2 mL de DMSO se añadió, una porción después de otra, KO*t*-Bu (5 eq.) a temperatura ambiente; luego, la mezcla se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. A continuación, se añadió el compuesto general **C4** (1,1 eq.) y la mezcla resultante se agitó por 20 horas a temperatura ambiente. Se realizó un seguimiento de la reacción mediante una LC-MS, la cual indicó el producto de acoplamiento con pérdida del grupo Boc. La mezcla en agitación se enfrió en un baño de agua helada y se acidificó mediante la adición de HCl (aq) (2 M) a pH=7-8. Posteriormente, se añadió Boc_2O (1,5 eq.) y $NaHCO_3$ (1,5 eq.). La mezcla se agitó por otras 2 horas, se acidificó a pH=5~6 con HCl (aq) (0,1 M) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una TLC preparativa para obtener un compuesto de la **fórmula** general **17A.** Los compuestos 1701-1707 se prepararon de acuerdo con el **Esquema 17A.**

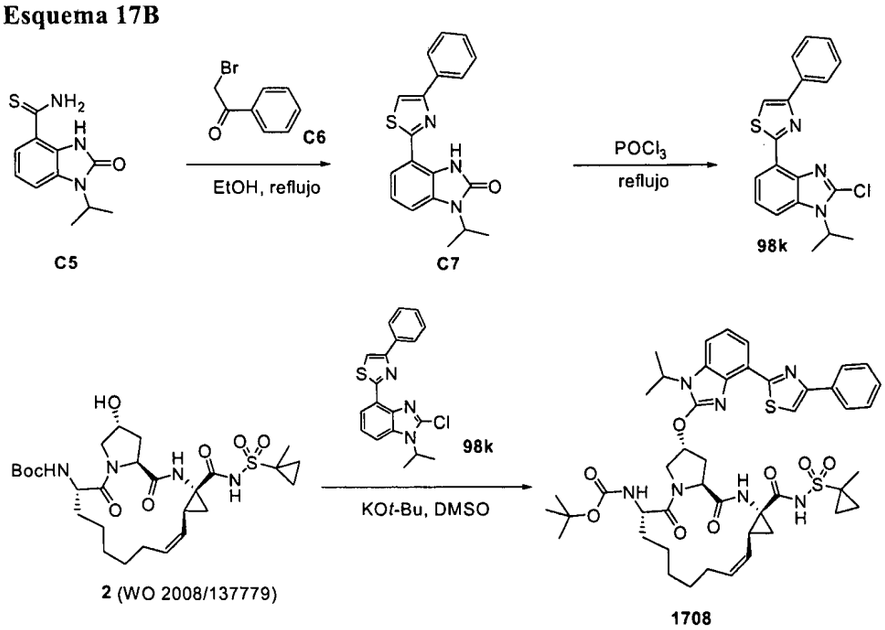
Tabla 18. Compuestos **1701-1707**.

Compuesto	Estructura	Rendimiento
1701		13,6 mg, rendimiento de 30%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 900,4
1702		15,4 mg, rendimiento de 35%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 864,3.
1703		12 mg, rendimiento de 25%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 936,3.
1704		6,5 mg, rendimiento de 15%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 909,4

Compuesto	Estructura	Rendimiento
1705		12 mg, rendimiento de 27%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 888,4
1706		7 mg, rendimiento de 13%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 907,5
1707		8,4 mg, rendimiento de 15%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 819,3.

17.2 Síntesis del compuesto **1708**

Esquema 17B



[1045] A una solución del compuesto **C5** (400 mg, 1,7 mmol) en EtOH (30 mL) se añadió compuesto **C6** (677 mg, 3,4 mmol). La mezcla se calentó a reflujo en nitrógeno. Una vez

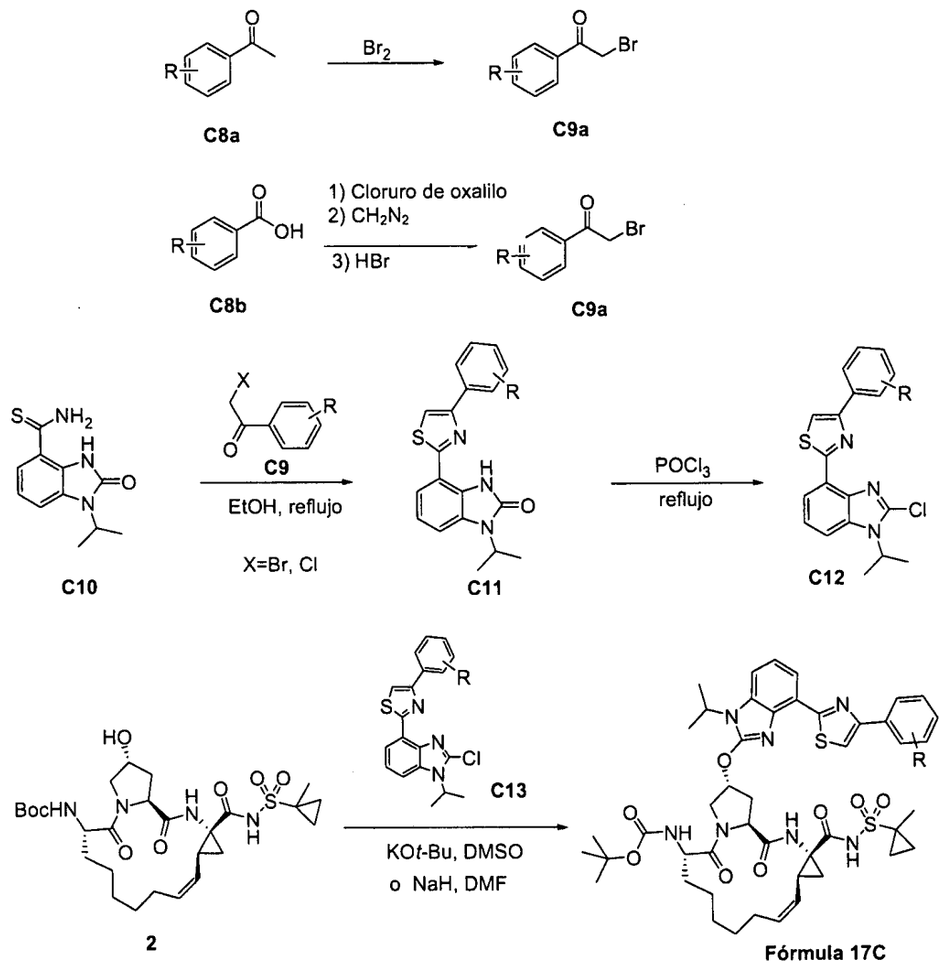
concluida la reacción, se evaporó el solvente a presión reducida para proporcionar un producto bruto. Éste se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA=3:1) para proporcionar el compuesto **C7** (470 mg, rendimiento de 83%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 336.

[1046] El compuesto **C7** (400 mg, 1,19 mmol) se disolvió en $POCl_3$ (7 mL) y la mezcla resultante se calentó a reflujo en nitrógeno. Una vez concluida la reacción, se removió el $POCl_3$ en exceso y la mezcla se introdujo en agua helada, se neutralizó con amoníaco en refrigeración y, luego, se extrajo con EtOAc (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El producto bruto **98k** se empleó directamente en el siguiente paso (409 mg, rendimiento de 97%).

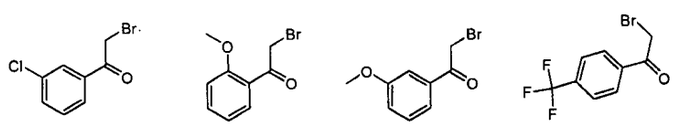
[1047] A una solución de compuesto **2** (250 mg, 0,43 mmol) en DMSO (20 mL) se añadió KO*t*-Bu (202 mg, 1,81 mmol), la mezcla resultante se agitó a 0 °C por una hora en nitrógeno. Posteriormente, se agregó el compuesto **98k** (151 mg, 0,43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 1,5 horas a temperatura ambiente. Una vez concluida la reacción, se detuvo el proceso con agua helada. El pH se ajustó a pH=4-5 mediante la incorporación de HCl (aq) (1 M), y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **1708** como un sólido blanco (140 mg, rendimiento de 37%). MS (ESI) m / z $[M]^+$ 900,3.

17.3 Síntesis de los compuestos **1709-1717**

Esquema 17C

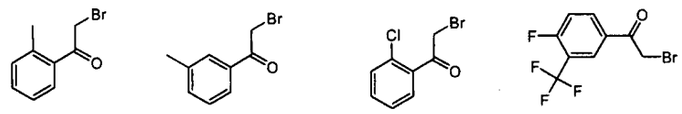


[1048] A una solución del compuesto general **C8a** (1 eq.) en ácido acético glacial (o cloroformo) se añadió bromina (1 eq.) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Una vez concluida la reacción, se evaporó el solvente a presión reducida. El compuesto general bruto **C9a** se utilizó en el siguiente paso sin purificación. Se prepararon los siguientes compuestos:

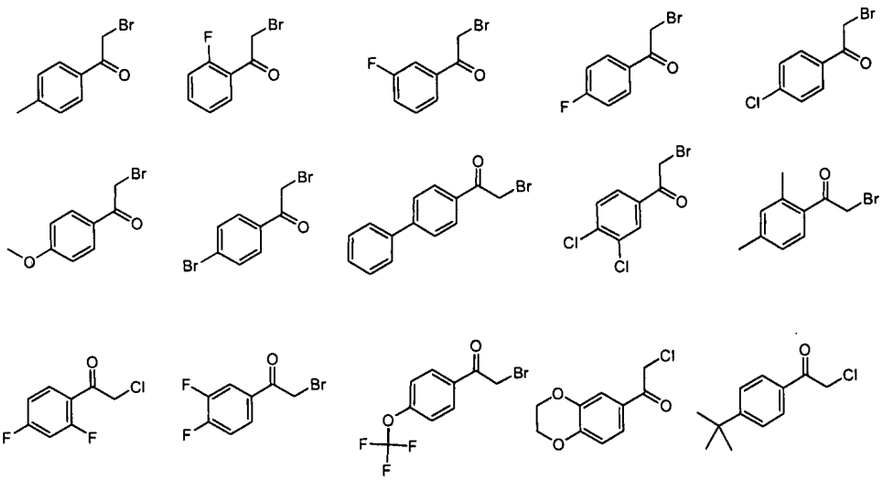


[1049] A una solución del compuesto general **C8b** (1 eq.) en CH_2Cl_2 anhidro se añadió cloruro de oxalilo (1,1 eq.) y una gota de DMF a 0 °C. La mezcla resultante se agitó por 2 horas a temperatura ambiente y, luego, se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro y a esta solución se agregó, gota a gota, diazometano (solución de dietiléter, 2,5 eq.) recién preparado a 0 °C. Al terminar la incorporación de diazometano, la mezcla se agitó a 0 °C por 30 min. La TLC indicó la desaparición de la materia prima. A esto se añadió una solución

acuosa de ácido bromhídrico (48%, 4 eq.). La mezcla se mantuvo a 0 °C durante la adición del ácido bromhídrico. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. Posteriormente, se le aplicó un tratamiento con $NaHCO_3$ acuoso saturado para ajustar el pH a 7. Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó en sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto general **C9a**, el cual se empleó en el siguiente paso sin purificarlo. Se prepararon los siguientes compuestos:



[1050] Los siguientes compuestos están comercialmente disponibles.

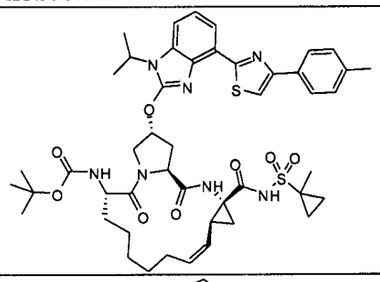
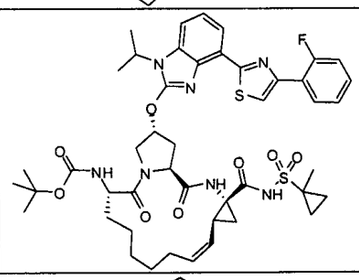
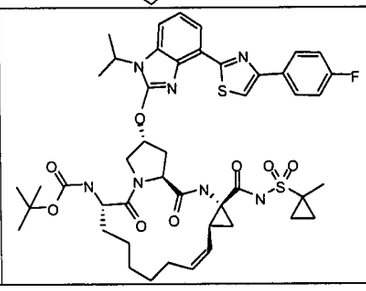


[1051] A una solución del compuesto **C10** (1 eq.) en EtOH (2 mL) se añadió el compuesto general **C9** (1,2 eq.). La mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno y, una vez terminada la reacción, se removió el solvente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (60 mL) y, luego, se lavó con agua (20 mL) y salmuera (10 mL × 2), se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una TLC preparativa para proporcionar el compuesto **C11**.

[1052] El compuesto **C12** se preparó de acuerdo con el procedimiento de preparación del compuesto **98k**, como se describe anteriormente en la sección 17.2.

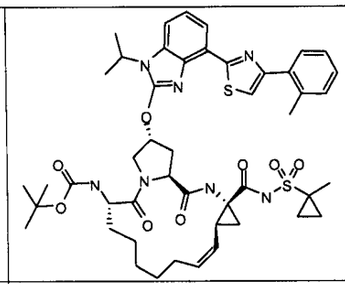
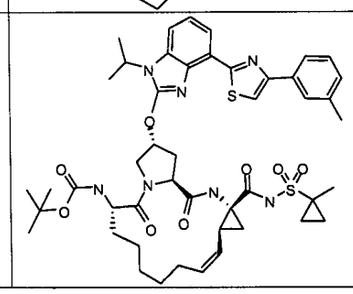
[1053] El compuesto de la **fórmula 17C** se preparó de acuerdo con el procedimiento de preparación del compuesto **1708**. En este procedimiento se empleó el *t*-BuOK en DMSO para preparar los siguientes compuestos:

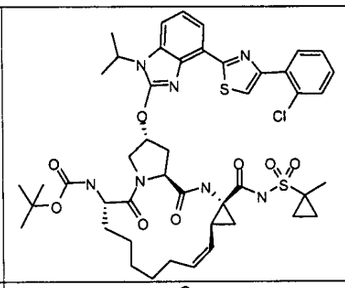
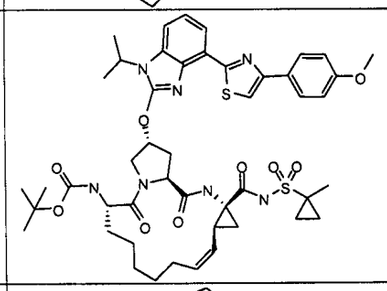
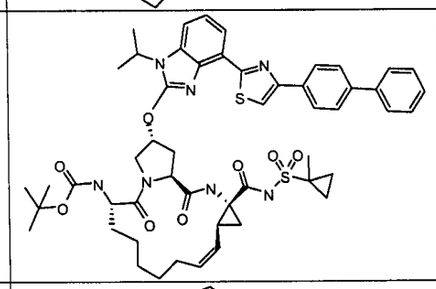
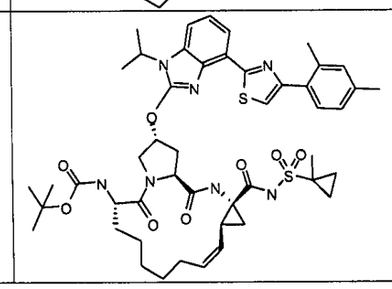
Tabla 19. Compuestos **1709-1711**

Compuesto	Estructura	Rendimiento
1709		13,1 mg, rendimiento de 24%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 914,5
1710		11,8 mg, rendimiento de 20%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 918,5
1711		6,5 mg, rendimiento de 14%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 918,2

[1054] El procedimiento general para preparar el compuesto **1708** se adoptó para la preparación de los compuestos **1712-1717** mediante el empleo de NaH en DMF.

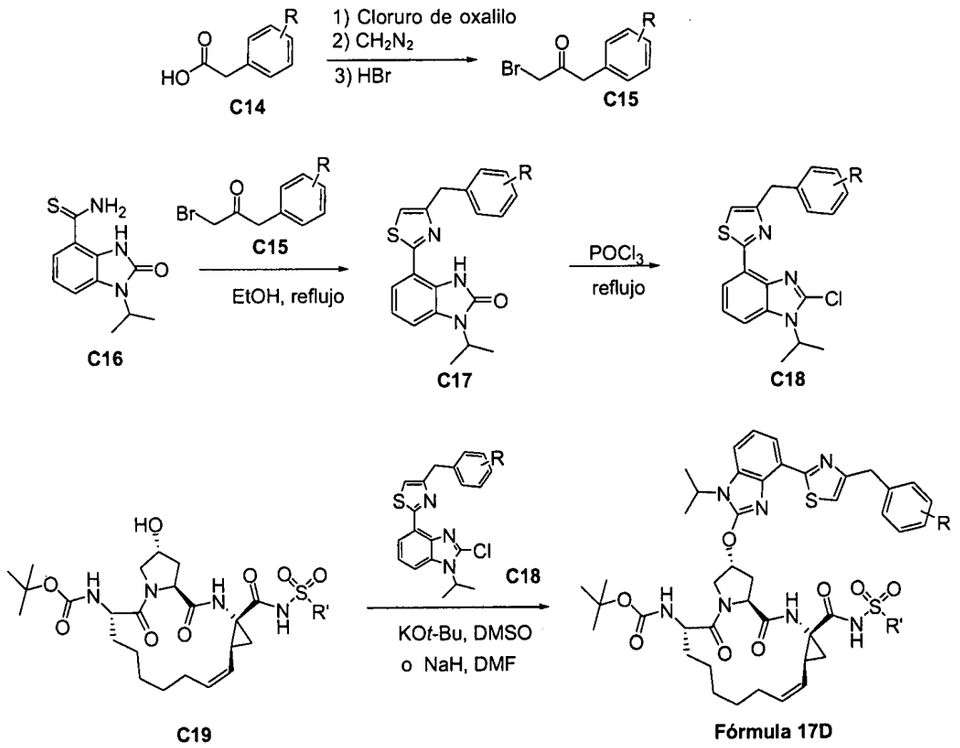
Tabla 20. Compuestos **1712-1717**

1712		12 mg, rendimiento de 25%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 914,4
1713		15 mg, rendimiento de 30%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 914,4

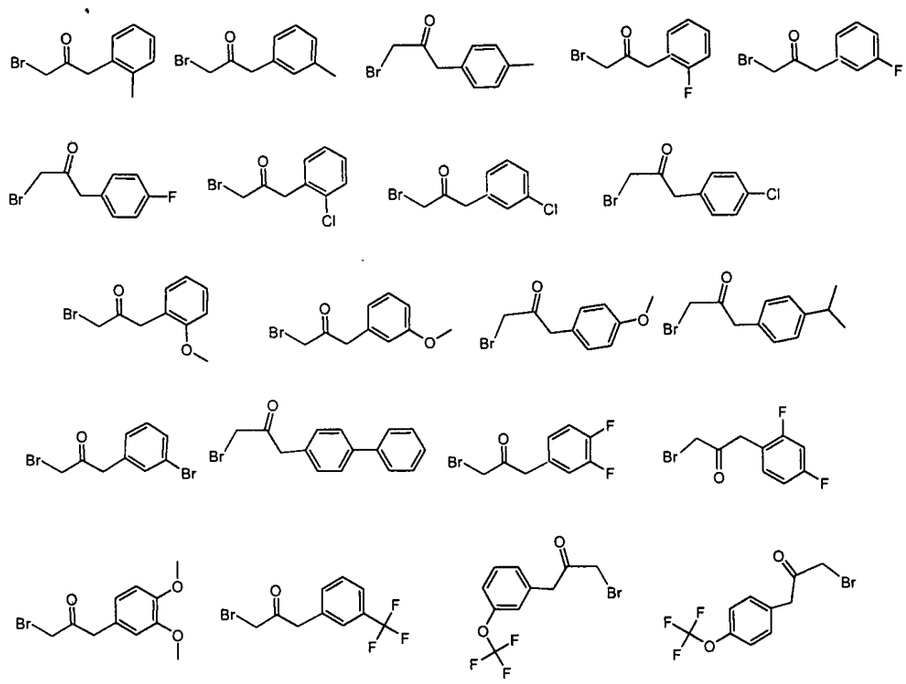
1714		15,8 mg, rendimiento de 20%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 934,2
1715		13,6 mg, rendimiento de 17%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 930,2
1716		15,1 mg, rendimiento de 18%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 976,2
1717		16 mg, rendimiento de 20%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 928,2

17.4 Síntesis de los compuestos **1718-1727**

Esquema 17D



[1055] A una solución del compuesto general **C14** (1 eq.) en CH_2Cl_2 anhidro se añadió cloruro de oxalilo (1,1 eq.) y una gota de DMF a 0 °C. La mezcla resultante se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se concentró la mezcla al vacío y se disolvió el residuo en CH_2Cl_2 anhidro. A esta solución se agregó, gota a gota, diazometano (solución de dietiléter, 2,5 eq.) recién preparado a 0 °C. La TLC indicó la desaparición de la materia prima. A esto se añadió una solución acuosa de ácido bromhídrico (48%, 4 eq.). La mezcla se mantuvo a 0 °C durante la adición del ácido bromhídrico. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. Posteriormente, la reacción se trató con $NaHCO_3$ acuoso saturado, a fin de ajustar el pH a 7. Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó en sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto general **C15**, el cual se empleó en el siguiente paso sin purificarlo. Se prepararon los siguientes compuestos:

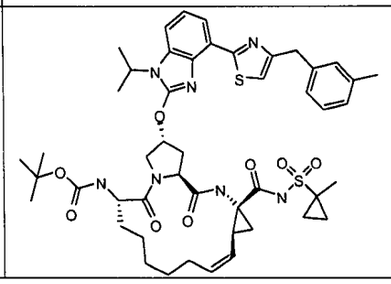


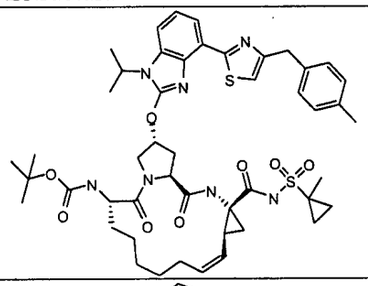
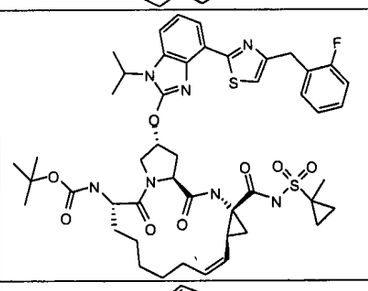
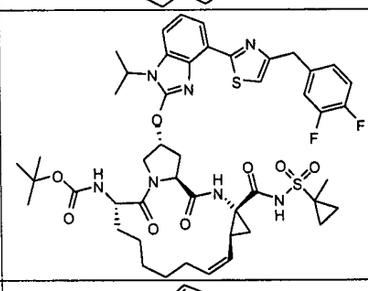
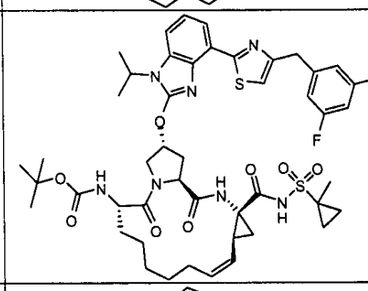
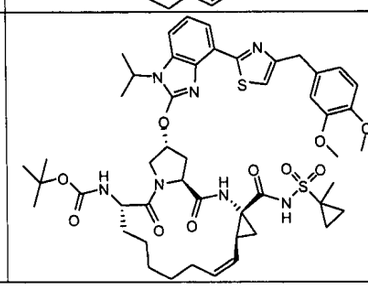
[1056] A una solución del compuesto **C16** (1 eq.) en EtOH (2 mL) se añadió el compuesto general **C15** (1,2 eq.). La mezcla se calentó a reflujo en nitrógeno y, una vez terminada la reacción, se removió el solvente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (60 mL). Posteriormente, se lavó con agua (20 mL) y salmuera (10 mL × 2), se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una TLC preparativa para proporcionar el compuesto **C17**.

[1057] La preparación del compuesto **C18** se efectuó de acuerdo con el procedimiento para preparar el compuesto **98k**, como se describe anteriormente en la sección 17.2.

[1058] La preparación del compuesto de la **fórmula 17D** se efectuó de acuerdo con el procedimiento para preparar el compuesto **1708**. En este procedimiento se empleó *t*-BuOK en DMSO para preparar los compuestos **1718-1723**.

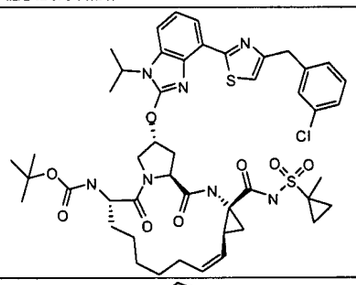
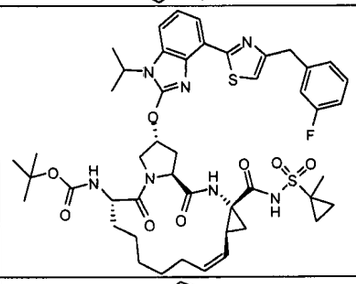
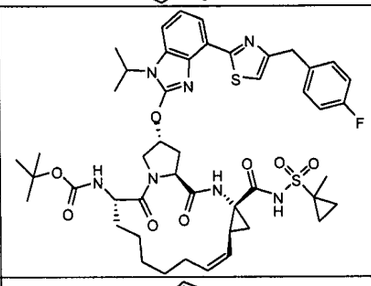
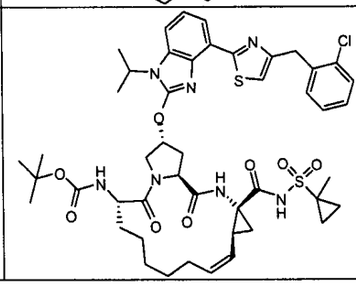
Tabla 21. Compuestos **1718-1723**.

Compuesto	Estructura	Rendimiento
1718		31,2 mg, rendimiento de 40%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 928,4

Compuesto	Estructura	Rendimiento
1719		34,7 mg, rendimiento de 44%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 928,3
1720		32,3 mg, rendimiento de 40%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 932,3
1721		13 mg, rendimiento de 20%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 950,3
1722		12 mg, rendimiento de 19%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 950,3
1723		10 mg, rendimiento de 15%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 974,4

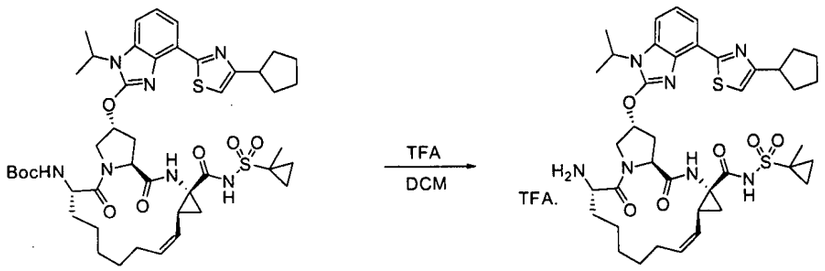
[1059] La preparación del compuesto de la **fórmula 17D** se efectuó de acuerdo con el procedimiento para preparar el compuesto **1708**. Este método, el cual emplea NaH y DMF, se adoptó para preparar los compuestos **1724-1727**.

Tabla 22. Compuestos **1724-1727**

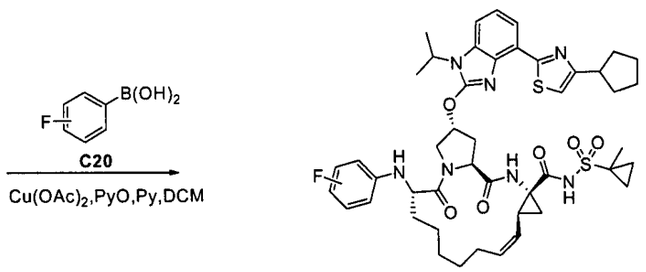
Compuesto	Estructura	Rendimiento
1724		18,2 mg, rendimiento de 28%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 948,3
1725		11,2 mg, rendimiento de 19%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 932,2.
1726		18,5 mg, rendimiento de 31%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 932,2.
1727		12,3 mg, rendimiento de 19%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 948,3

17.5 Síntesis de los compuestos **1728-1729**

Esquema 17E



1402 1402A

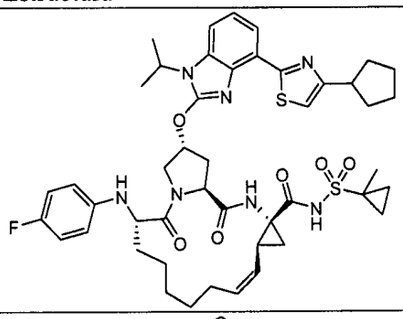
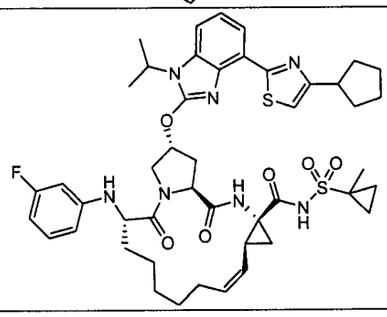


Fórmula 17E

[1060] A una solución del compuesto **1402** (300 mg, 0,3 mmol) en 8 mL de diclorometano se añadió 2 mL de ácido trifluoroacético, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Una vez concluida la reacción, se evaporó la solución al vacío para proporcionar el compuesto base **1402A** como un sólido incoloro, el cual se empleó directamente en el siguiente paso.

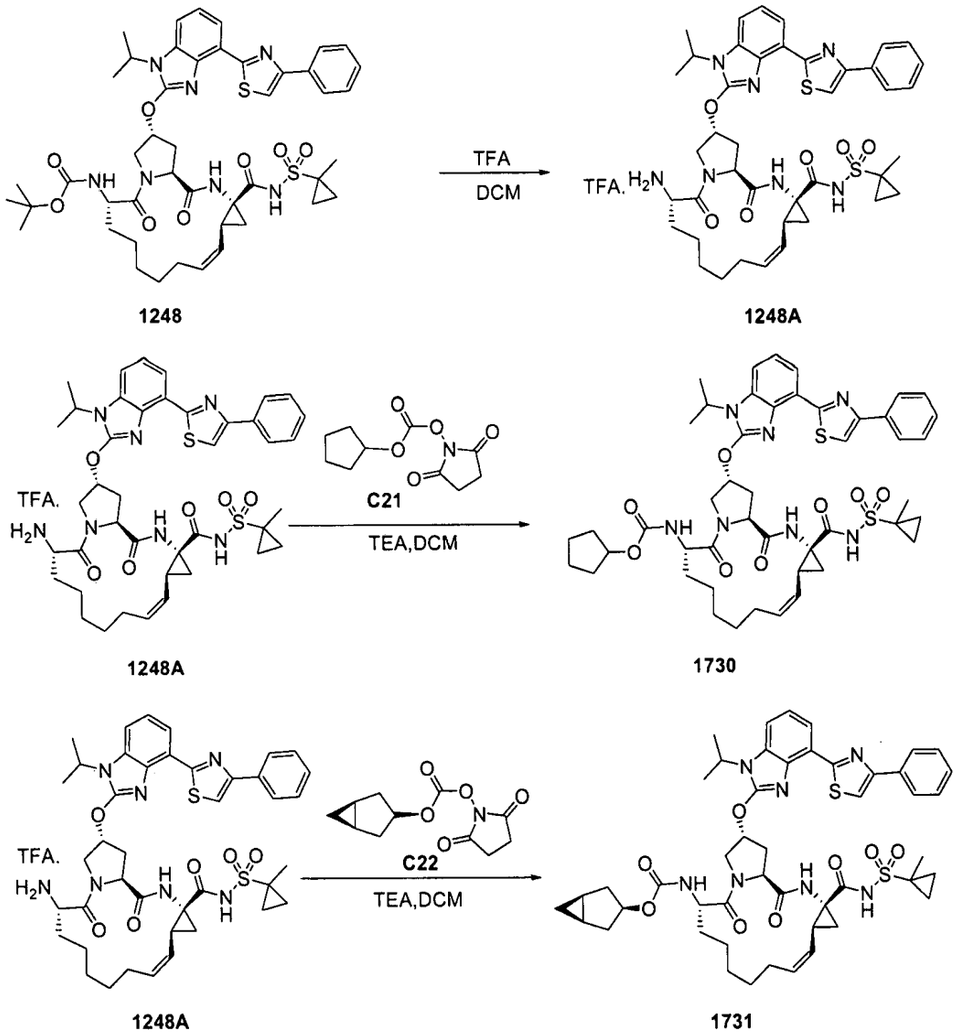
[1061] Una mezcla del compuesto **1402A** (250 mg, 0,3 mmol.), compuesto **C20** (125 mg, 0,9 mmol), $Cu(OAc)_2$ (162 mg, 0,9 mmol), piridina (240 mg, 3 mmol), piridina N-óxido (300 mg, 3 mmol) y tamices moleculares (4A, 1 g) en diclorometano (15 mL) se agitó por 2 días a temperatura ambiente en una atmósfera de oxígeno. Se realizó un seguimiento de la reacción mediante una LC-MS. Una vez concluida la reacción, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío con el fin de proporcionar un residuo para su posterior purificación.. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **1728** (39,2 mg, rendimiento de 14%). MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 886,4. De igual modo, este método se empleó para preparar el compuesto **1729**.

Tabla 23. Compuestos **1728-1729**.

Compuesto	Estructura	Rendimiento
1728		MS (ESI) m / z (M+H)+ 886,4.
1729		25 mg, rendimiento de 23%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 886,2.

17.6 Síntesis de los compuestos **1730-1732**

Esquema 17F



1248 **1248A**

1248A **1730**

1248A **1731**

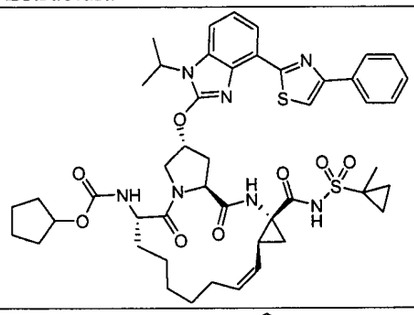
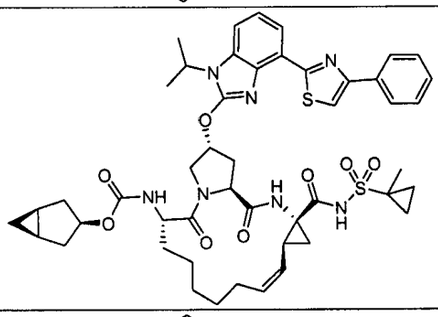
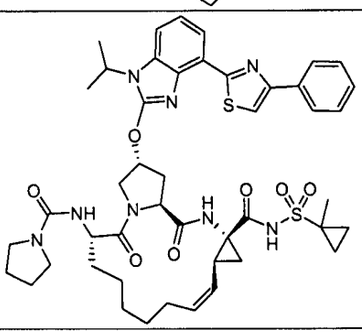
[1062] El compuesto **1248** (1,09 g, 1,2 mmol) se disolvió en DCM (10 mL) y TFA (3 mL). La mezcla se agitó por 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La reacción se supervisó mediante una LC-MS. Una vez terminada la reacción, se removió el solvente a presión reducida para proporcionar el compuesto **1248A**, el cual se empleó directamente en el siguiente paso sin purificación.

[1063] Se introdujo en un matraz compuesto **1248A** (250 mg, 0,28 mmol), compuesto **C21** (106 mg, 0,468 mmol), TEA (94 mg, 0,94 mmol) y DCM anhidro (4 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. La reacción se supervisó mediante una LC-MS. Al terminar la reacción, el solvente se removió a presión reducida. El residuo se purificó mediante una TLC preparativa (PE/EA =1/2) para proporcionar el compuesto **1730** (115,3 mg, rendimiento de 45%). MS (ESI) m / z $[M+H]^+$ 912,2.

[1064] El mismo procedimiento se adoptó para la preparación del componente **1731**. (56,3 mg, rendimiento de 28%). MS (ESI) m / z $[M+H]^+$ 924, 2.

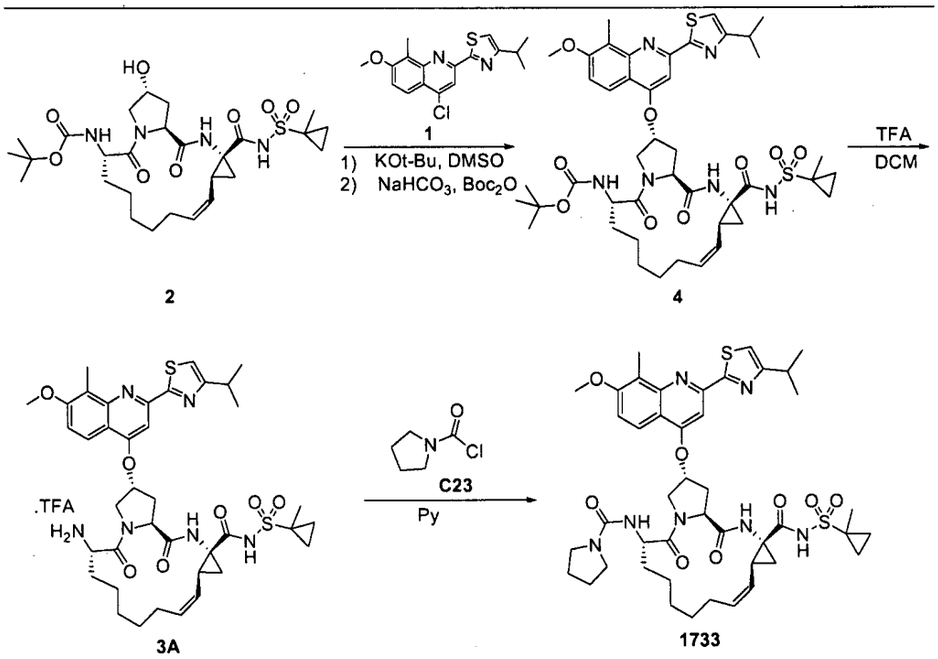
[1065] En un matraz se introdujo compuesto **1248A** (200 mg, 0.22 mmol), compuesto **C23** (60 mg, 0,44 mmol), TEA (90 mg, 0,88 mmol) y DCM anhidro (4 mL). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se efectuó un seguimiento de la reacción mediante una LC-MS. Al terminar la reacción, el solvente se removió a presión reducida. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **1732** (85 mg, rendimiento de 43%). MS (ESI) m / z $[M+H]^+$ 897,2.

Tabla 24. Compuestos **1730-1732**.

Compuesto	Estructura	Rendimiento
1730		(115,3 mg, rendimiento de 45%). MS (ESI) m / z $[M+H]^+$ 912,2.
1731		(56,3 mg, rendimiento de 28%). MS (ESI) m / z $[M+H]^+$ 924,2.
1732		(85 mg, rendimiento de 43%). MS (ESI) m / z $[M+H]^+$ 897,2

17.7 Síntesis del compuesto **1733**

Esquema 17G

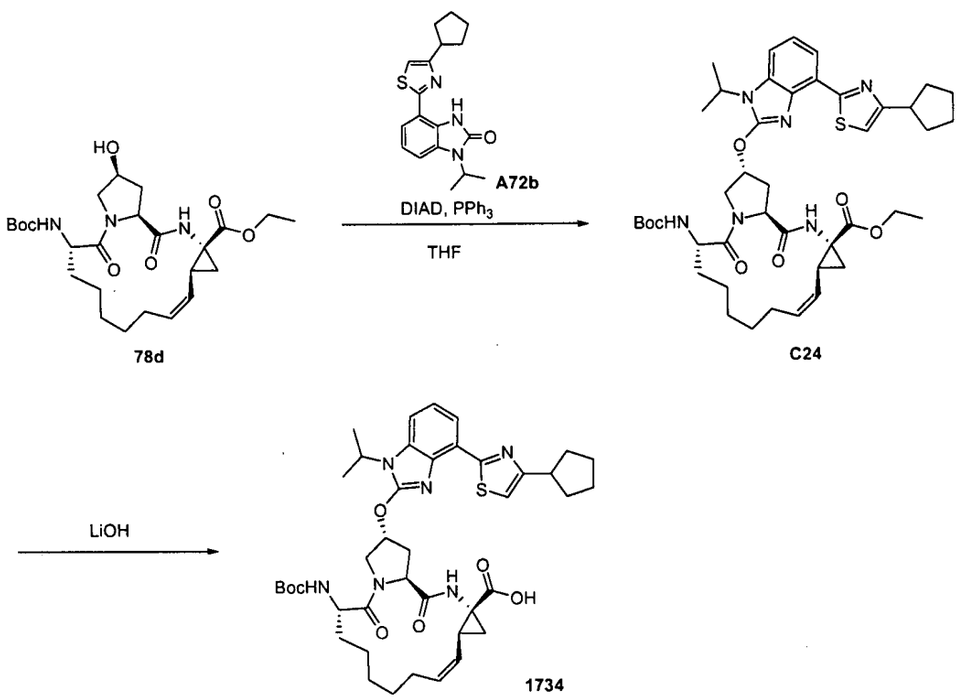


[1066] Se preparó el compuesto según el esquema 1A (162 mg, rendimiento 62%). También se preparó el compuesto **3A** según el esquema 1A (60 mg, rendimiento 100%)

[1067] Se agregó a la solución de compuesto **3A** (40 mg, 0,045 mmol, 1 eq.) en 1 ml de piridina un compuesto **C23** (8 MG, 0,054, 1.2 eq.) a 0^0 C. La solución se agitó durante 2 horas a 0^0 C, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otras 18 horas. El análisis LCMS mostró la reacción completa. La mezcla de la reacción se disolvió en acetato de etilo, se hizo un lavado acuoso HCl (1N), $NaHCO_3$ acuosa saturada y agua. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante TLC preparativa para obtener un compuesto **1733** (13.9 mg, rendimiento 31%). MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 876,4.

17.8 Síntesis del compuesto **1734**

Esquema 17H



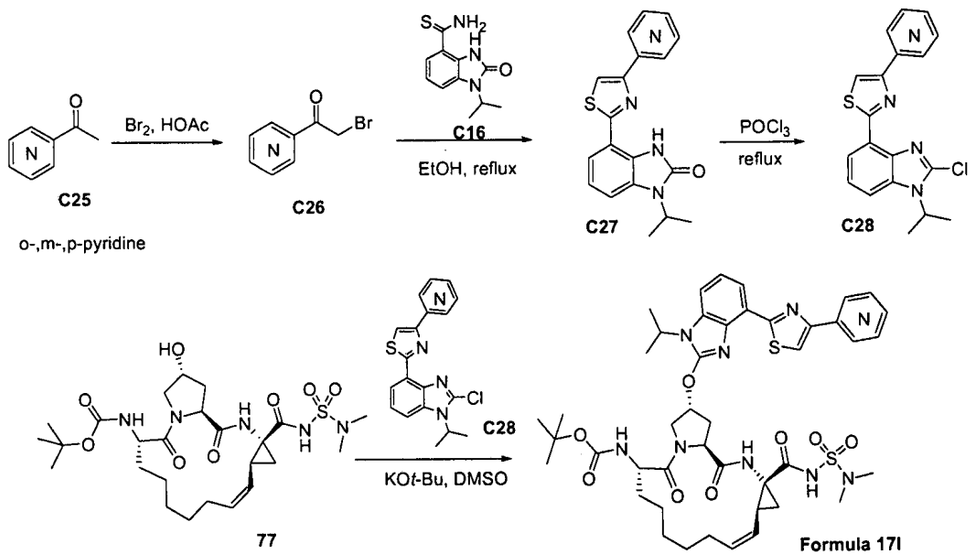
[1068] Se colocaron macrociclo **78d** (150 mg; 0,3 mmol), **A72b** (104 mg; 0,3 mmol), trifenilfosfina (365 mg; 1,5 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (20 mL) en un matraz de 100 ml de tres bocas. Se enfrió la mezcla de reacción en un baño refrigerante y se agregó diisopropilazodicarboxilato (DIAD, 0,3 ml, 1,5 mmol) por goteo. Se retiró el baño refrigerante y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 3 horas más. Se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) a la mezcla en agitación y luego se agitó la mezcla por otros 5 minutos. Se extrajo entonces la mezcla con DCM. Se combinaron las capas orgánicas y se concentraron *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante TLC preparativa, tras lo cual se obtuvo el compuesto **C24** deseado (80 mg, 33% de rendimiento) en forma de un aceite marrón. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 803,5.

[1069] Se enfrió una solución de intermediario **C24** (80 mg, 0,1 mmol) en dioxano (4 ml) durante 5 minutos en un baño refrigerante. Se trató la mezcla en agitación con hidróxido de litio acuoso (1 N, 1 ml, 1 mmol) por goteo y se continuó agitando, manteniendo la temperatura con un baño refrigerante. Tras la adición, se calentó la mezcla de reacción a 40 °C durante la noche. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante LCMS. Se trató la mezcla con ácido cítrico hasta obtener un pH 5 y luego se extrajo con EtOAc. Se combinaron los extractos

orgánicos, se lavaron con salmuera y se secaron *in vacuo* para obtener el compuesto **1734** (67 mg, 87% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) m / z $(M+Na)^+$ 775,3.

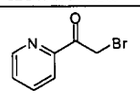
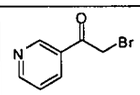
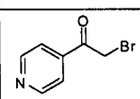
17.9 Síntesis de los compuestos **1735-1737**

Esquema 17I



[1070] A una solución de HBr/HOAc (14 ml) se agregó compuesto **C25** (1,0 g, 8,3 mmol) y luego Br_2 por goteo (1,45 g; 9,09 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 70 °C durante 3 horas. Tras haberse completado la reacción, se procedió a enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se vertió en hexano y se filtró para obtener el compuesto **C26** en forma de un sólido amarillo. Los compuestos **C26a-C26C** se prepararon aplicando este método.

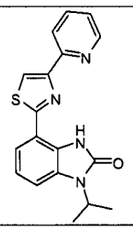
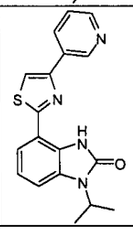
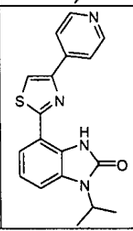
Tabla 25. Compuestos **C26a-C26c**,

Compuesto	Estructura	Rendimiento
C26a		1,1 g, rendimiento: 67%. Sólido amarillo. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 199,7. **^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8,71 (d, 1H), 8,019-7,973 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 4,99 (s, 2H).
C26b		1 g, rendimiento: 60%. Sólido amarillo. MS (ESI) m / z $(M)^+$ 199,7. **^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 9,27 (s, 1H), 8,98 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 5,06 (s, 2H).
C26c		1.0 g, rendimiento: 60%. Sólido amarillo. MS (ESI) m / z $(M)^+$ 199,6. **^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8,81 (d, 2H), 8,73 (d, 2H), 5,00 (s, 2H).

[1071] A una solución de compuesto **C16** (126 mg, 0,53 mmol) en EtOH (5 ml) se agregó el compuesto **C26** (460 mg, 2,27 mmol). Se calentó la mezcla bajo condiciones de reflujo

en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Tras haberse completado la reacción, se evaporó el solvente mediante reducción de presión a fin de obtener un producto crudo, el cual se purificó mediante TLC preparativa para obtener compuesto **C27**. Los compuestos **C27a-C27c** se prepararon aplicando este método.

Tabla 26. Compuestos **C27a-C27c**.

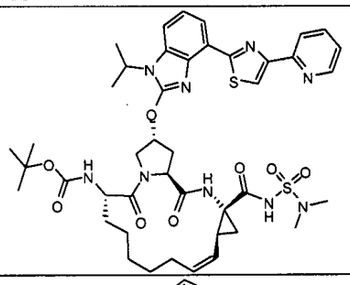
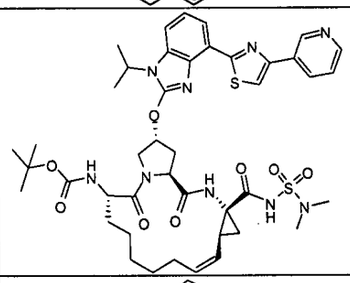
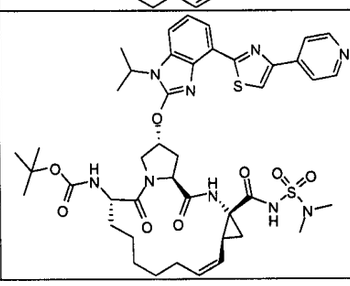
Compuesto	Estructura	Rendimiento
C27a		110 mg, rendimiento: 62%. Sólido amarillo claro. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 336,9
C27b		115 mg, rendimiento: 64%. Sólido amarillo claro. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 336,9
C27c		189 mg, rendimiento: 72,4%. Sólido amarillo claro. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 337

[1072] Se disolvió el compuesto general **C27** en $POCl_3$ (2 ml) y se calentó la mezcla resultante bajo condiciones de reflujo en una atmósfera de nitrógeno. Tras haberse completado la reacción, se retiró el exceso de $POCl_3$ y a continuación se recogió la mezcla en agua helada y se neutralizó con $NaHCO_3$ por enfriamiento. Se extrajo la mezcla con EtOAc (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para obtener un producto crudo de compuesto general **C28**, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso .MS (ESI) m / z $(M)^+$ 355.

[1073] A una solución del compuesto **77** (110 mg, 0,193 mmol) en DMSO (4 ml) se agregó KO*t*-Bu (200 mg, 1,76 mmol) y se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se agregó a la solución en agitación, el compuesto general **C28** (70,0 mg, 0,193 mmol), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas y luego se trató con agua helada. Se neutralizó la mezcla agregando HCl acuoso (1 M) y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se

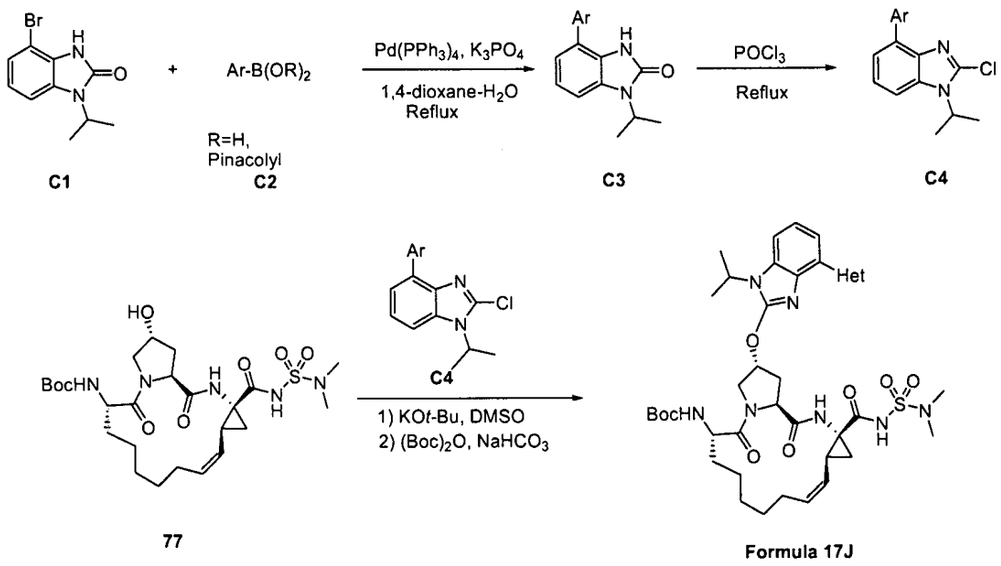
lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se concentraron *in vacuo*, y se purificaron mediante HPLC preparativa. Los compuestos **1735-1737** se prepararon aplicando este método.

Tabla 27. Compuestos **1735-1737**.

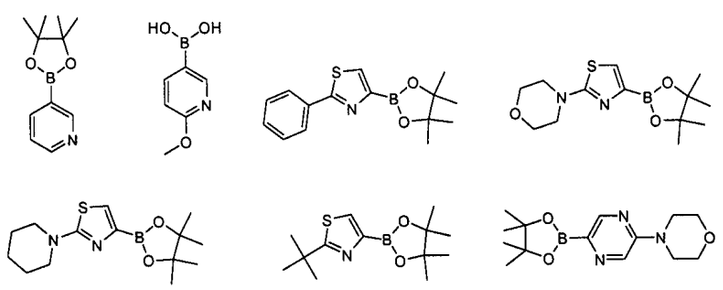
Compuesto	Estructura	Rendimiento
1735		50,1 mg, rendimiento: 29%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 890,3.
1736		30,5 mg, rendimiento: 18%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 890,4.
1737		70,0 mg, rendimiento: 40,9%. MS (ESI) m / z $[M+H]^+$ 890,3.

17.10 Síntesis de los compuestos **1738-1744**

Esquema 17J

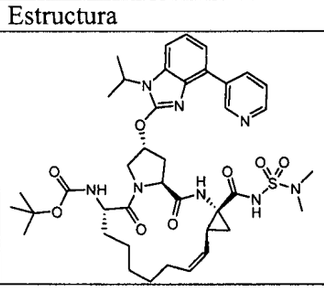


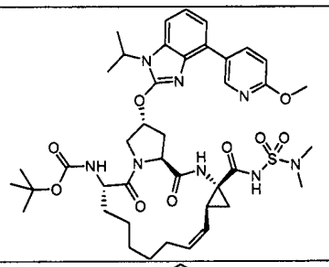
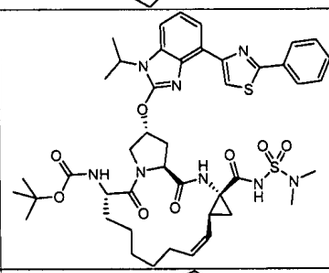
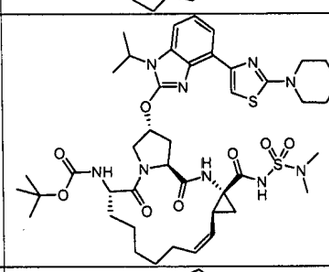
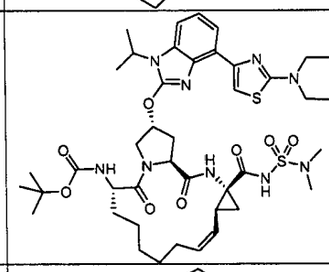
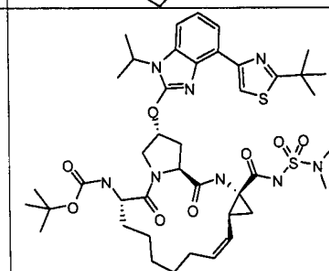
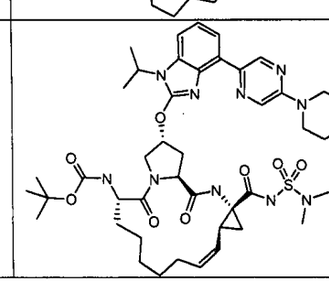
[1074] En la preparación de los compuestos **C3** y **C4** se siguió el procedimiento descrito en la sección 17.1 (**Esquema 17A**). El procedimiento se aplica generalmente a boratos o ácidos borónicos, inclusive, entre otros, los que se incluyen más abajo. Los siguientes boratos se acoplaron con compuesto **C1** para formar varios **C3**:



[1075] En la preparación de la **fórmula 17J** se aplicó el mismo procedimiento descrito en la sección 17.1, utilizando compuesto **77**. Se prepararon los compuestos **1738-1744**.

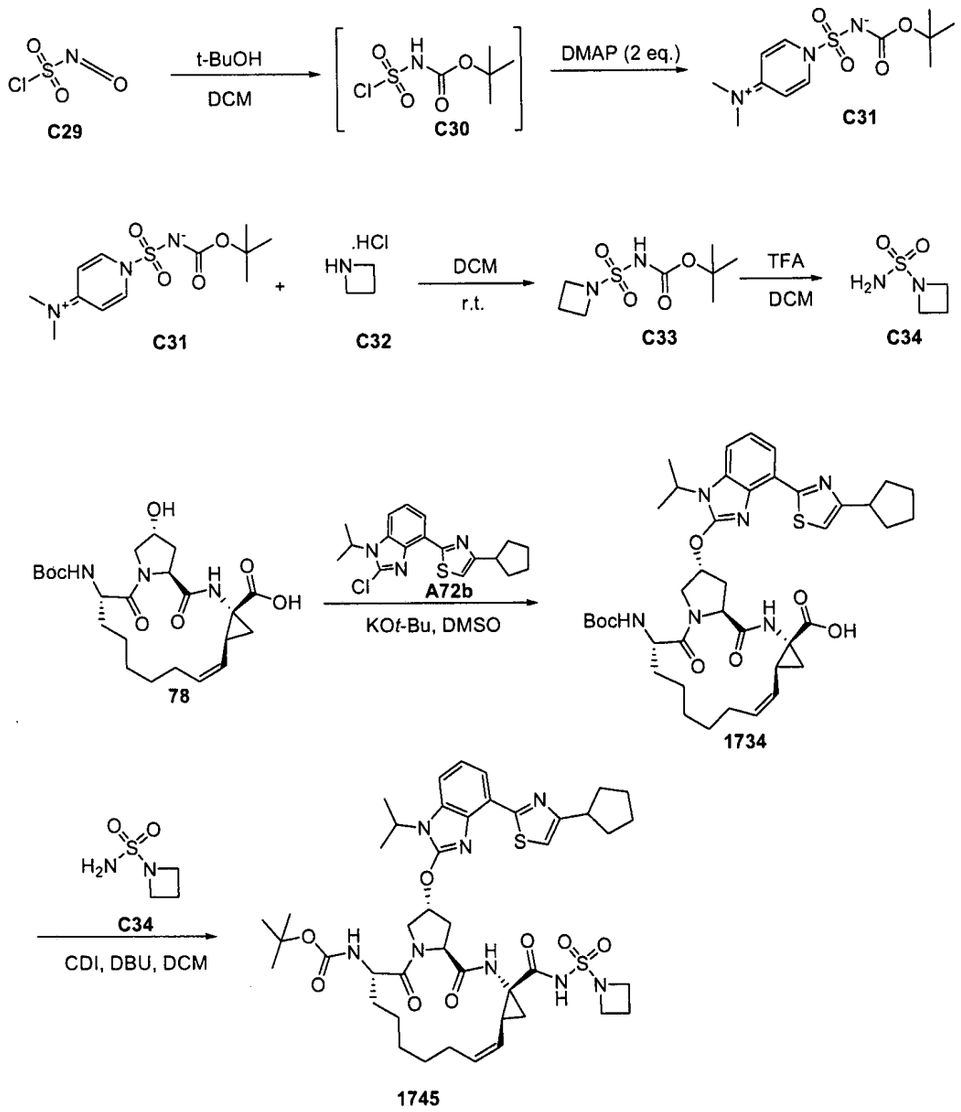
Tabla 28. Compuestos **1738-1744**.

Compuesto	Estructura	Rendimiento
1738		22,7 mg, rendimiento: 39,8%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 807,4

1739		27,4 mg, rendimiento: 40,2%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 837,4
1740		13,3 mg, rendimiento: 39%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 889,5
1741		9,8 mg, rendimiento: 17,5%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 898,4
1742		7,7 mg, rendimiento: 14%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 896,4
1743		8,2 mg, rendimiento: 20%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 869,4
1744		11,2 mg, rendimiento: 32%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 893,4

17.11 Síntesis del compuesto **1745**

Esquema 17K



[1076] Se agregó isocianato de clorosulfonilo **C29** (CSI, 2,4 ml, 28,25 mmol) por goteo a una solución helada de *t*-BuOH (2,1 g, 28,25 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (20 ml). A continuación se agregó DMAP (6,9 g, 56,5 mmol). Se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente y se lavó varias veces con agua. Se secó la capa orgánica en sulfato de sodio anhidro y se concentró *in vacuo*. Se utilizó el polvo incoloro **C31** en el siguiente paso sin más purificación (5 g, 60% de rendimiento).

[1077] A una mezcla de sal de acetidina HCl **C32** (260 mg, 2,8 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (10 ml) se agregó TEA (280 mg, 2,8 mmol), y luego se añadió el reactivo sulfamolante **C31** (850 mg, 2,8 mmol) para obtener una mezcla con contenido sólido. Tras agitar durante 5 minutos, el sólido se disolvió gradualmente hasta convertirse en una solución transparente y casi

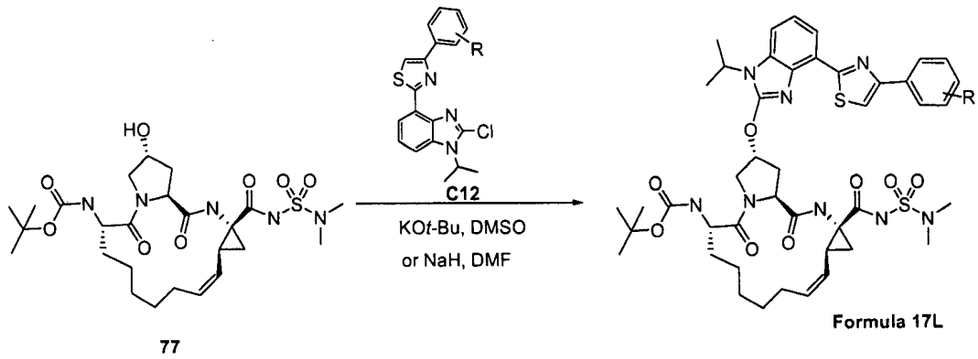
incolora. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Luego de transcurridas 17 horas, la TLC indicó que la reacción se había completado (CH_2Cl_2/MeOH = 9/1). Se concentró la mezcla *in vacuo* para obtener un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2/MeOH = 20/1 a 10/1) para obtener compuesto **C33** en forma de un sólido blanco (470 mg, 71% de rendimiento).

[1078] Se disolvió compuesto **C33** (1 g, 4,2 mmol) en TFA/DCM (V/V = 1/1, 15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó la mezcla de reacción *in vacuo* para obtener un residuo amarillo. Se trató el residuo con éter dietílico y se obtuvo un sólido blanco en forma de precipitado. Se recogio el sólido **C34** por filtración y se utilizó el polvo blanco directamente, sin más purificación (470 mg, 82%). **^{1}H NMR** (400MHz, Acetona -d_6) δ 2,13-2,20 (m, 2H), 3,78 (t, 4H), 6,07 (br s, 2 H).

[1079] Se preparó el intermediario **1734** conforme a la descripción anterior. Se agitó una solución de compuesto **1734** (140 mg, 0,18 mmol) y CDI (117 mg, 0,72 mmol) en DCM anhidro (25 ml) bajo condiciones de reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas y luego se agregaron ciclopropilsulfonamida **C34** (98 mg, 0,72 mmol) y DBU (219 mg, 0,88 mmol). Se agitó la mezcla resultante bajo condiciones de reflujo durante la noche. Se concentró la solución de reacción, se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera. Se recogió la fase orgánica y se concentró *in vacuo*. Se purificó el compuesto final **1745** mediante HPLC preparativa en forma de un sólido amarillo claro (63 mg, 39%), MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 893,4.

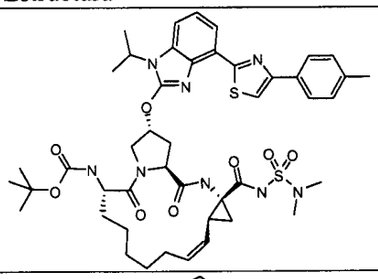
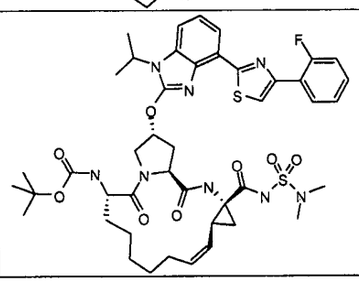
17.12 Síntesis de los compuestos **1746-1754**

Esquema 17L



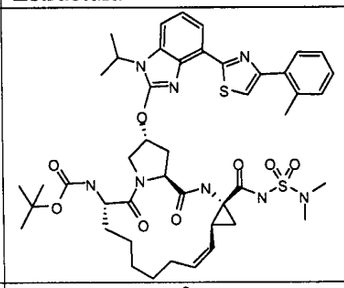
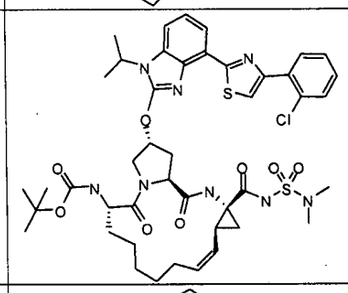
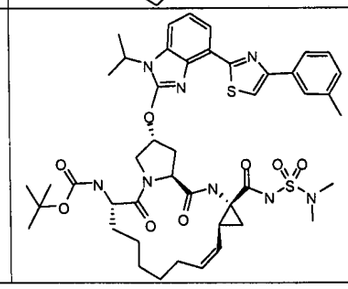
[1080] En la preparación de la **fórmula 17L** se aplicó el **Esquema 17C**. Los compuestos **1746-1747** se prepararon aplicando este método con KOt-Bu y DMSO.

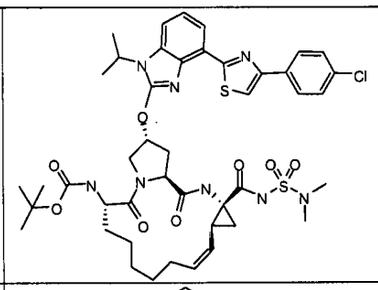
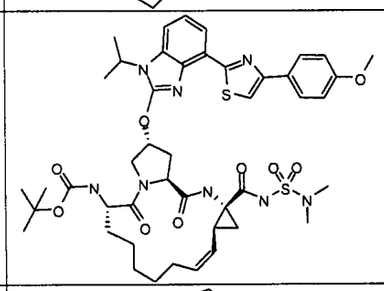
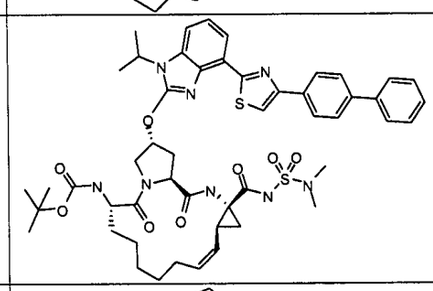
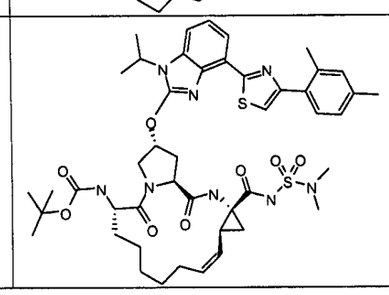
Tabla 29. Compuestos **1746-1747**.

Compuesto	Estructura	Rendimiento
1746		9,3 mg, rendimiento: 15%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 903,2
1747		15 mg, rendimiento: 24%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 907,3

[1081] Se prepararon los compuestos **1748-1754** aplicando el mismo procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **207** con NaH y DMF.

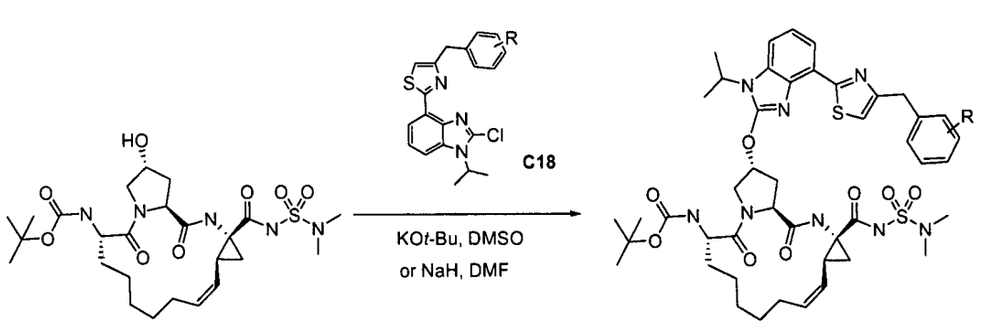
Tabla 30. Compuestos **1748-1754**.

Compuesto	Estructura	Rendimiento
1748		14 mg, rendimiento: 22%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 903,2
1749		16 mg, rendimiento: 27%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 923,3
1750		10 mg, rendimiento: 13%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 903,2

1751		15,3 mg, rendimiento: 20%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 923,2
1752		11,6 mg, rendimiento: 15%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 919,2
1753		16 mg, rendimiento: 19%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 965,2
1754		16 mg, rendimiento: 20%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 917,3

17.13 Síntesis de los compuestos **1755-1761**

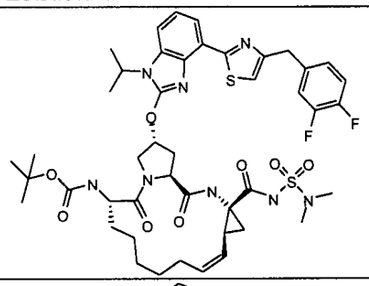
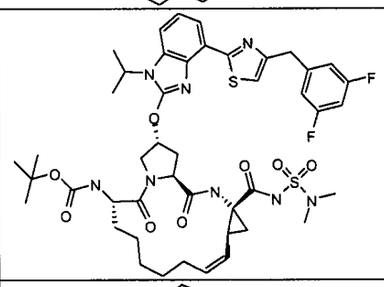
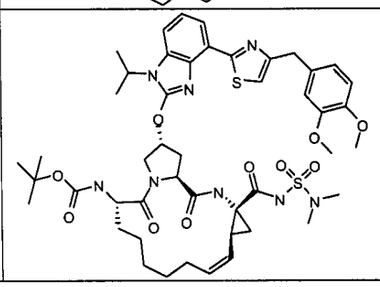
Esquema 17M



77 **Formula 17M**

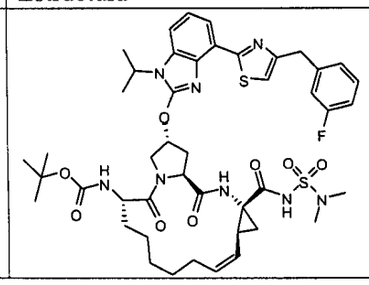
[1082] En la preparación de la **fórmula 17M** se siguió el **Esquema 17C**. Se utilizaron KOt-Bu y DMSO para preparar los compuestos **1755-1757**.

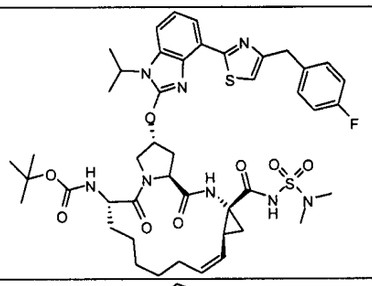
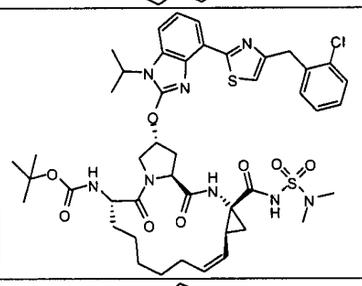
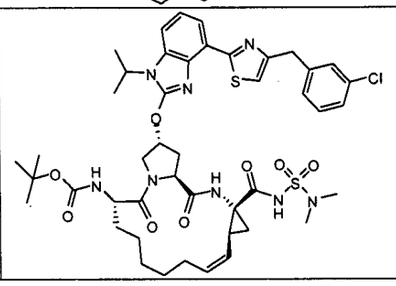
Tabla 31. Compuestos **1755-1757**.

Compuesto	Estructura	Rendimiento
1755		20 mg, rendimiento: 25%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 939,3
1756		20 mg, rendimiento: 25%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 939,3
1757		12,2 mg, rendimiento: 15%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 963,2

[1083] Al igual que en la síntesis del compuesto **207**, se utilizaron NaH y DMF para preparar los compuestos **1758-1761**. :

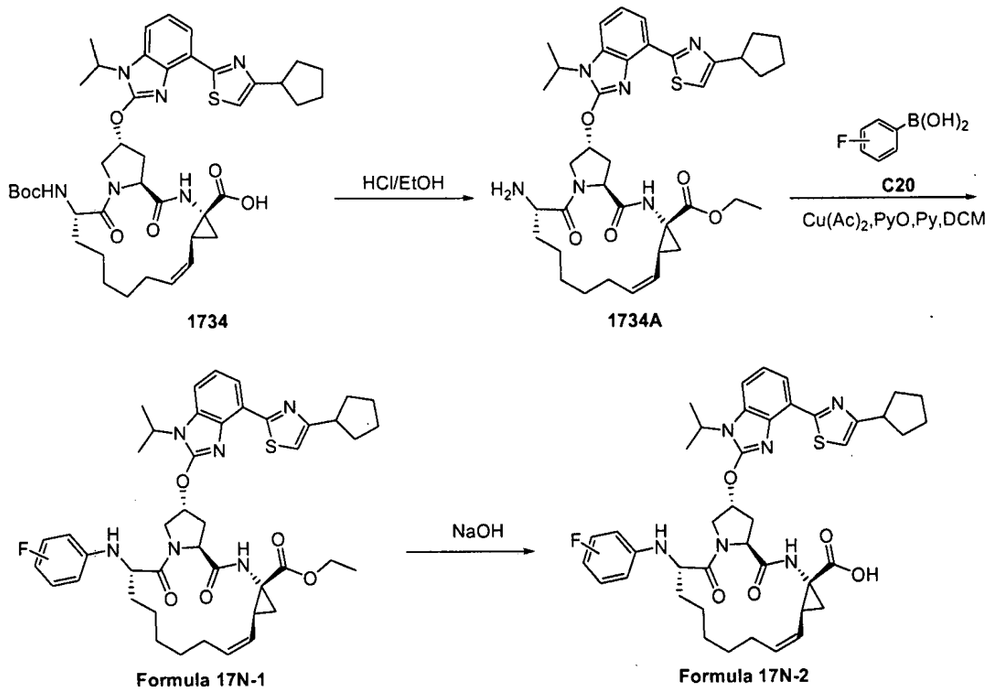
Tabla 32. Compuestos **1758-1761**.

Compuesto	Estructura	Rendimiento
1758		10,9 mg, rendimiento: 14%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 921,3

1759		16,4 mg, rendimiento: 21%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 921,3
1760		21,6 mg, rendimiento: 26%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 937,3
1761		17,8 mg, rendimiento: 22%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 937,3

17.14 Síntesis de los compuestos **1762-1763**

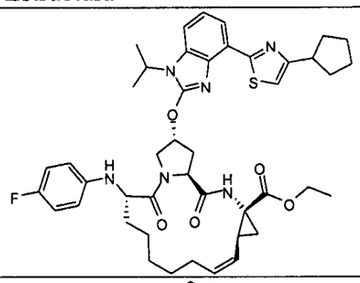
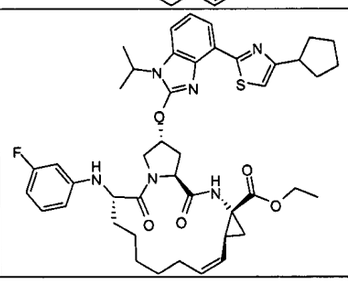
Esquema 17N



[1084] A una solución de compuesto **1734** (600 mg, 0,77 mmol) en HCl/dioxano (12 ml) se agregó EtOH (5 ml) y se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 2 días. Posteriormente, se evaporó la solución *in vacuo* para obtener compuesto **1734A** en forma de un sólido incoloro. El compuesto **1734A** se utilizó directamente en el siguiente paso. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 703,3.

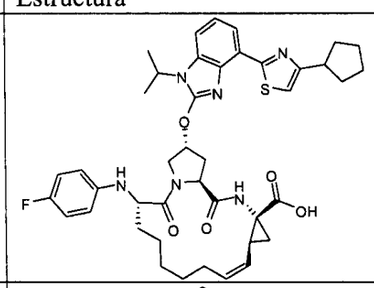
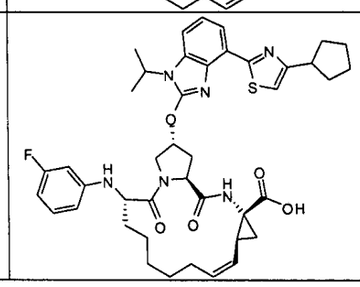
[1085] Se agitó una mezcla de compuesto **1734A** (250 mg, 0,35 mmol.), el compuesto general **C20** (149 mg, 1 mmol.), $Cu(OAc)_2$ (181 mg, 1 mmol.), piridina (276 mg, 3,5 mmol.), N óxido de piridina (340 mg, 3,5 mmol.) y tamices moleculares (4Å) en diclorometano (15 ml) durante 2 días a temperatura ambiente bajo una atmósfera de oxígeno. Se monitoreó la reacción mediante LCMS. Tras haberse completado la reacción, se diluyó la mezcla con acetato de etilo (50 ml) y se filtró. Se lavó el filtrado con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante TLC preparativa para obtener la **fórmula 17N-1**. Se prepararon los compuestos **17N-1a** y **17N-1b**.

Tabla 33. Compuestos **17N-1a-17N-1b**.

Compuesto	Estructura	Rendimiento
17N-1a		120 mg, rendimiento: 42%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 797,5.
17N-1b		140 mg, rendimiento: 49%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 797,4

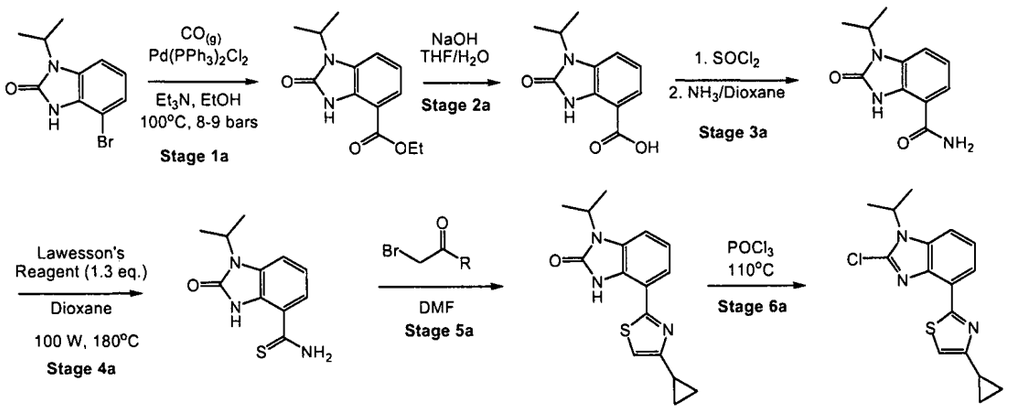
[1086] Se agregó NaOH (10 eq.) a una solución de un compuesto de **fórmula 17N-1** en MeOH y agua (v/v = 5:1). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla y se trató con HCl acuoso (1 M) hasta alcanzar un pH de 5~6. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron *in vacuo*. Se purificó el compuesto de **fórmula 17N-2** mediante TLC preparativa. Se prearon los compuestos **1762-1763**.

Tabla 34. Compuestos **1762-1763**.

Compuesto	Estructura	Rendimiento
1762		121,7 mg, rendimiento: 19%.MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 769,3
1763		31,2 mg, rendimiento: 23%. MS (ESI) m / z $(M+H)^+$ 769,3

17.15 Síntesis de los compuestos **1764-1778**

Esquema 17O



[1087] Etapa 1a: Se colocaron 1-isopropil-2-oxo-4-bromo-bencimidazola (32,6 g, 0,123 mmol, 1 eq.), trietilamina (58 g, 0,564 mol, 4,5 eq.) y etanol (800 ml) en un recipiente a presión de 2L. Se agregó dilcoruro de bi(trifenilfosfin)paladio (4,4 g, 6,26 mmol, 5 mol%) y se calentó la mezcla de reacción a 100 °C y bajo 10 bares de monóxido de carbono durante 15 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta alcanzar la temperatura ambiente y se liberó la presión. Al revisar la reacción mediante LCMS se observó una relación de conversión de 25%. Se filtró la mezcla de reacción para retirar una pequeña cantidad de sólido negro. Se agregaron un catalizador fresco (5 mol%) y trietilamina (50 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 100 °C y bajo 8,5 bares de monóxido de carbono durante otras 15 horas. Luego de analizar una alícuota por LCMS se observó que la conversión llegó a 74%. Se filtró la mezcla de reacción para extraer más sólido negro. Se agregó catalizador fresco (5 mol%) y se calentó la mezcla de reacción a 100 °C y bajo 8,5 bares de monóxido de carbono durante otras 15 horas. Tras analizar una alícuota mediante LCMS se observó que la reacción se había completado. Se retiró el solvente *in vacuo* y se diluyó el residuo con acetato de etilo (300 ml). Se lavó la fase orgánica con 1M de ácido clorhídrico (300 ml), agua (300 ml) y salmuera (300 ml), se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se retiró el solvente *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash en columna utilizando un gradiente de acetato de etilo/heptano. Luego de combinar las fracciones correspondientes, se retiró el solvente *in vacuo* para obtener 25,6 g (78% de rendimiento) del compuesto deseado en forma de un sólido amarillo pálido de flujo libre. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,03 ppm (br. s., 1 H) 7,65 (dd, *J*=8,09, 0,92 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=8,39 Hz, 1 H) 7,09 (t, *J*=8,01 Hz, 1 H) 4,74 (spt, *J*=7,02 Hz, 1 H) 4,44 (q, *J*=7,07 Hz, 2 H) 1,55 (d, *J*=7,02 Hz, 6 H) 1,43 (t, *J*=7,17 Hz, 3 H). LC-MS: pureza 90% (UV), t_R 1,86 min m/z $[M+H]^+$ 248,95 (MET/CR/1278).

[1088] Etapa 2a: Se colocaron 1-isopropil-2-oxo-bencimidazol-4-carboxilato de etilo (25,6 g, 0,101 mmol, 1 eq.), agua (125 ml) y tetrahidrofurano (250 ml) en un matraz de fondo redondo de 1L. Se agregó hidróxido de sodio (44,9 g, 1,01 mol, 10 eq.) en porciones durante 5 minutos y se calentó la mezcla de reacción resultante a 70°C durante 5 horas, luego de las cuales no se pudo detectar material de partida mediante análisis por LCMS. Se dejó enfriar la mezcla de reacción bifásica hasta alcanzar la temperatura ambiente y se procedió a separar las fases. Se acidificó la fase acuosa hasta alcanzar un pH de 2 con ácido clorhídrico y luego se extrajo dos veces con una mezcla de isopropanol/cloroformo (3:1, 100 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se retiró el solvente *in vacuo* para obtener 22,4 g (99% de rendimiento) del compuesto deseado del título en forma de un sólido rosado pálido. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 13,09 ppm (br. s., 1 H) 10,56 (br. s., 1 H) 7,48 (d, J=7,93 Hz, 1 H) 7,48 (d, J=7,93 Hz, 1 H) 7,06 (t, J=7,93 Hz, 1 H) 4,60 (spt, J=6,97 Hz, 1 H) 1,44 (d, J=7,02 Hz, 6 H). LC-MS: pureza 95% (UV), t_R 1,54 min m/z $[M+H]^+$ 220,95 (MET/CR/1278).

[1089] Etapa 3a: Se cargaron ácido 1-isopropil-2-oxo-bencimidazol-4-carboxílico (2,855 g, 12,96 mmol, 1,0 eq.) en un matraz de fondo redondo de 100 ml y se colocó el matraz sobre un baño refrigerante. Se agregó cloruro de tionilo (28 ml) en porciones y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 horas. Se retiró el cloruro de tionilo *in vacuo* y se diluyó el residuo con dioxano seco (20 ml). Se añadió amoníaco en dioxano (0,5 M, 39 ml, 19,44 mmol, 1,5 eq.) por goteo durante 10 min. A continuación se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente por espacio de 15 horas. Se retiró el solvente *in vacuo* y se trituró el residuo con agua (20 ml) y dioxano (5 ml), lo que dio como resultado un precipitado sólido que se recogió mediante filtración. Luego de continuar secando en alto vacío durante 4 horas, se aislaron 3,68 g (94%) del compuesto deseado en forma de un sólido beige. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,66 ppm (br. s., 1 H) 7,26 (d, *J*=7,78 Hz, 1 H) 7,18 (d, *J*=7,78 Hz, 1 H) 7,07 (m, *J*=7,78, 7,78 Hz, 1 H) 6,00 (br. s., 2 H) 4,75 (spt, *J*=6,99 Hz, 1 H) 1,55 (d, *J*=7,02 Hz, 6 H). LC-MS: pureza 92% (UV), t_R 1,38 min m/z $[M+H]^+$ 219,90 (MET/CR/1278).

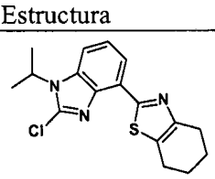
[1090] Etapa 4a: Se colocaron amida de ácido 1-osopropil-2-oxo-bencimidazol-4-carboxílico (1,67 g, 8,0 mmol, 1,0 eq.) y dioxano (18 ml) en un tubo a presión. Se agregó reactivo de Lawesson (2,46 g, 6,0 mmol, 0,8 eq.) y se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 50 minutos. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta llegar a la temperatura ambiente y se retiró el solvente *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash de columna utilizando un gradiente de acetato de etilo/heptanos para obtener 1,35 g (51% de rendimiento corregido) del producto deseado en forma de un aceite amarillo que se utilizó en el siguiente paso sin más purificación. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,66 ppm (br. s., 1 H) 7,26 (d, *J*=7,78

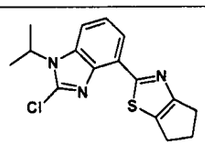
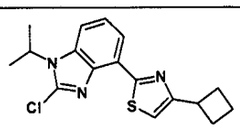
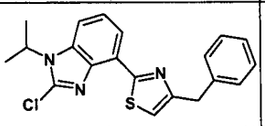
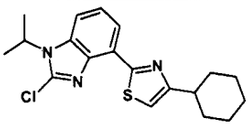
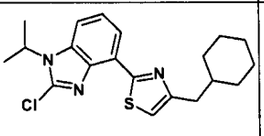
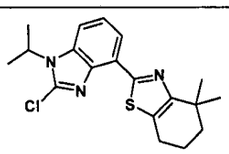
Hz, 1 H) 7,18 (d, *J*=7,78 Hz, 1 H) 7,07 (m, *J*=7,78, 7,78 Hz, 1 H) 6,00 (br. s., 2 H) 4,75 (spt, *J*=6,99 Hz, 1 H) 1,55 (d, *J*=7,02 Hz, 6 H). LC-MS: pureza 68% (UV), t_R 1,52 min m/z $[M+H]^+$ 235,95 (MET/CR/1278).

[1091] Etapa 5a: Se colocaron amida de ácido 1-isopropil-2-oxo-bencimidazol-4-carbotiótico (200 mg, 0,85 mmol, 1,0 eq.) y *N*,*N*-dimetilformamida (2 ml) en un frasco de 10 ml. Se agregó 1-ciclopropil-2-bromoetanona (138 mg, 0,85 mmol, 1,0 eq.) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 ml) y se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (3 × 2 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con agua (2 × 2ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se retiró el solvente *in vacuo* para obtener 125 mg (45% de rendimiento) del producto deseado en forma de un aceite amarillo que se utilizó en el siguiente paso sin más purificación. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,65 ppm (br. s., 1 H) 7,38 (d, *J*=7,78 Hz, 1 H) 7,10 – 7,18 (m, 1 H) 7,00 – 7,10 (m, 1 H) 6,81 (s, 1 H) 4,70 – 4,82 (m, 1 H) 1,99 – 2,22 (m, 1 H) 1,56 (d, *J*=7,02 Hz, 6 H) 1,05 – 1,16 (m, 2 H) 0,89 – 1,04 (m, 2 H). LC-MS: pureza 92% (UV), t_R 2,31 min m/z $[M+H]^+$ 299,95 (MET/CR/1278).

[1092] Etapa 6a: Se calentó 1-isopropil-2-oxo-4-(4-ciclopropil-tiazol-2-il)-1,3-dihidro-benzoimidazola (400 mg, 1,0 mmol, 1,0 eq.) y oxicloruro de fósforo (4 ml) a 85 °C durante 15 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta llegar a la temperatura ambiente y se retiró el solvente *in vacuo*. Se agregó carbonato de potasio acuoso (5 ml) al residuo y luego se añadió más solución de carbonato de potasio hasta obtener un pH de 7. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 × 2 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con carbonato de potasio acuoso (2 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se retiró el solvente *in vacuo* para obtener 191 mg (40% de rendimiento) del producto deseado en forma de un aceite marrón que se utilizó en el siguiente paso sin más purificación. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 ppm (d, *J*=7,78 Hz, 1 H) 7,52 (d, *J*=8,09 Hz, 1 H) 7,34 (t, *J*=8,01 Hz, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 4,96 (spt, *J*=6,99 Hz, 1 H) 2,13 – 2,24 (m, 1 H) 1,68 (d, *J*=7,02 Hz, 6 H) 0,93 – 1,04 (m, 4 H). LC-MS: pureza 87% (UV), t_R 2,52 min m/z $[M+H]^+$ 318,00 (MET/CR/1278). Se prepararon los compuestos **C35a-C35g**.

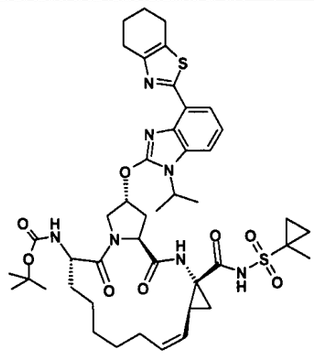
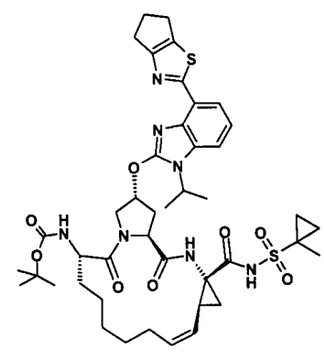
Tabla 35. Compuestos **C35a-C35g**.

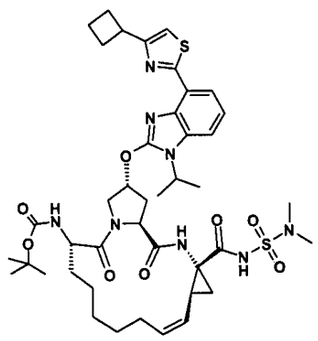
Compuesto	Estructura	Rendimiento
1-isopropil-4-(5,6-dihidro-4H-ciclohexatiazol-2-il]-bencimidazola (C35a)		94 mg (rendimiento: 73%) en forma de un aceite marrón. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 ppm (d, *J*=7,93 Hz, 1 H) 7,68 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H) 7,45 (t, *J*=8,09 Hz, 1 H) 4,97 (spt, *J*=6,97 Hz, 1 H) 3,06 (br. s., 2 H) 2,86 (br. s., 2 H) 1,89 – 1,98

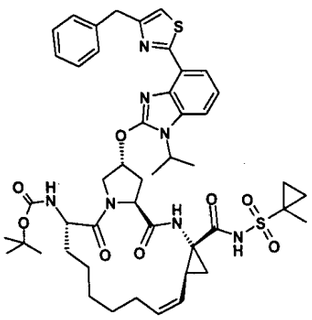
Compuesto	Estructura	Rendimiento
		(m, 4 H) 1,69 (d, *J*=7,02 Hz, 6 H). LC-MS: pureza 90% (UV), t_R 2,55 min m/z $[M+H]^+$ 332,35 (MET/CR/1278).
1-isopropil-4-(5,6-dihidro-4H-ciclopentatiazol-2-il]-bencimidazola (C35b)		68 mg (rendimiento: 70%) en forma de un aceite marrón. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40 ppm (d, *J*=7,93 Hz, 1 H) 7,77 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H) 7,53 (t, *J*=7,93 Hz, 1 H) 5,00 (spt, *J*=6,97 Hz, 1 H) 3,26 (t, *J*=7,32 Hz, 2 H) 3,09 (t, *J*=7,32 Hz, 2 H) 2,73 (t, *J*=7,32 Hz, 2 H) 1,72 (d, *J*=7,02 Hz, 6 H). LC-MS: pureza 60% (UV), t_R 2,46 min m/z $[M+H]^+$ 318,35 (MET/CR/1278).
1-isopropil-2-cloro-4-(4-ciclobutiltiazol-2-il)-bencimidazola (C35c)		169 mg (rendimiento: 99%) en forma de un sólido marrón. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 ppm (d, *J*=7,63 Hz, 1 H) 7,62 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H) 7,41 (t, *J*=7,93 Hz, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 4,97 (spt, *J*=6,97 Hz, 1 H) 3,96 (quin, *J*=8,54 Hz, 1 H) 2,46 – 2,56 (m, 2 H) 2,25 – 2,35 (m, 2 H) 2,03 – 2,16 (m, 1 H) 1,90 – 1,99 (m, 1 H) 1,68 (d, *J*=7,02 Hz, 6 H). LC-MS: pureza 89% (UV), t_R 2,67 min m/z $[M+H]^+$ 332,40 (MET/CR/1278).
1-isopropil-2-cloro-4-(4-benciltiazol-2-il)-bencimidazola (C35d)		399 mg (rendimiento: 80%) en forma de un aceite marrón. LC-MS: pureza 84% (UV), t_R 2,65 min m/z $[M+H]^+$ 368,35 (MET/CR/1278).
1-isopropil-2-cloro-4-(4-ciclohexiltiazol-2-il)-bencimidazola (C35e)		366 mg (rendimiento: 75%) en forma de un aceite marrón. LC-MS: pureza 78% (UV), t_R 2,89 min m/z $[M+H]^+$ 360,10 (MET/CR/1278).
1-isopropil-2-cloro-4-(4-ciclohexilmetiltiazol-2-il)-bencimidazola (C35f)		208 mg (rendimiento: 82%) en forma de un aceite marrón. LC-MS: pureza 87% (UV), t_R 2,96 min m/z $[M+H]^+$ 374,40 (MET/CR/1278).
1-isopropil-4-(5,6-dihidro-4H-(dimetil)ciclohexatiazol-2-il]-bencimidazola (C35g)		435 mg (rendimiento: 93%) en forma de un aceite marrón. LC-MS: pureza 57% (UV), t_R 2,86 min m/z $[M+H]^+$ 360,10 (MET/CR/1278).

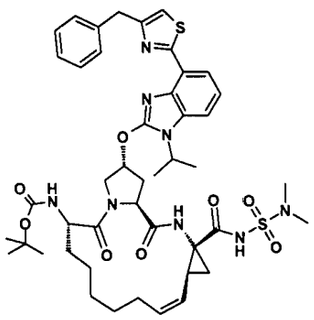
[1093] Se prepararon los compuestos **1764-1774** y **1776-1780** aplicando el procedimiento descrito para el compuesto **1201**. Se sintetizó el compuesto **1315** conforme al método utilizado para sintetizar el compuesto **1218**.

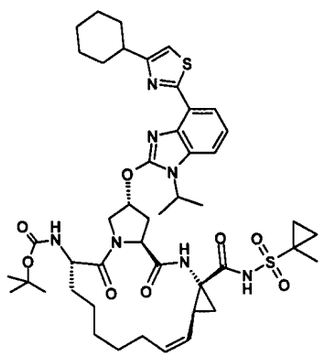
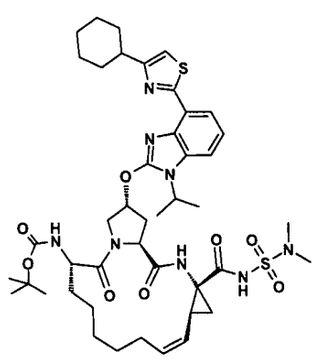
Tabla 36. Compuestos **1755-1757**.

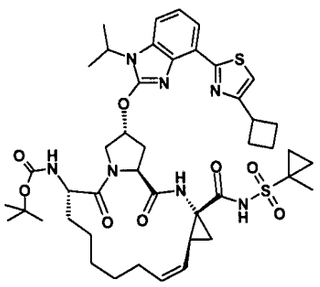
Compuesto	Estructura	Rendimiento
1764		44 mg (rendimiento: 30%) en forma de un sólido blanco hueso tras HPLC preparativa. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,11 ppm (br. s., 1 H) 8,07 (d, J=7,63 Hz, 1 H) 7,25 - 7,28 (m, 1 H) 7,20 (t, J=7,78 Hz, 1 H) 6,77 (br. s., 1 H) 5,97 (br. s., 1 H) 5,74 (q, J=8,90 Hz, 1 H) 5,06 (d, J=10,38 Hz, 1 H) 5,03 (t, J=9,77 Hz, 1 H) 4,56 - 4,67 (m, 2 H) 4,53 (d, J=11,90 Hz, 1 H) 4,28 - 4,36 (m, 1 H) 4,16 (dd, J=11,67, 3,43 Hz, 1 H) 2,90 (d, J=5,34 Hz, 4 H) 2,79 - 2,87 (m, 1 H) 2,69 - 2,79 (m, 1 H) 2,51 - 2,61 (m, 1 H) 2,28 (q, J=8,54 Hz, 1 H) 1,86 - 1,96 (m, 6 H) 1,75 - 1,83 (m, 2 H) 1,58 - 1,63 (m, 1 H) 1,54 (d, J=6,87 Hz, 6 H) 1,50 - 1,53 (m, 2 H) 1,50 (s, 3 H) 1,44 - 1,48 (m, 2 H) 1,38 - 1,44 (m, 1 H) 1,35 (s, 9 H) 1,27 - 1,33 (m, 2 H) 1,13 - 1,23 (m, 1 H) 0,79 - 0,86 (m, 2 H). LC-MS: pureza 99% (UV), t_R 4,71 min m/z $[M+H]^+$ 878,20 (MET/CR/1426). HRMS: Se hallaron 878,3940, calculados para $C_{44}H_{59}N_7O_8S_2$ $(M+H)^+$: 878,3945.
1765		8,2 mg (rendimiento: 5,6%) en forma de un sólido blanco tras HPLC preparativa. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,13 ppm (br. s., 1 H) 8,08 (d, J=7,63 Hz, 1 H) 7,27 (d, J=7,63 Hz, 1 H) 7,21 (m, J=7,78, 7,78 Hz, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 5,96 (br. s., 1 H) 5,74 (q, J=9,00 Hz, 1 H) 4,98 - 5,09 (m, 2 H) 4,55 - 4,67 (m, 2 H) 4,52 (d, J=11,75 Hz, 1 H) 4,28 - 4,37 (m, 1 H) 4,20 (dd, J=11,44, 3,66 Hz, 1 H) 2,98 - 3,08 (m, 2 H) 2,96 (t, J=7,25 Hz, 2 H) 2,80 - 2,89 (m, 1 H) 2,70 - 2,79 (m, 1 H) 2,50 - 2,61 (m, 3 H) 2,27 (q, J=8,44 Hz, 1 H) 1,86 - 1,97 (m, 2 H) 1,74 - 1,86 (m, 2 H) 1,58 - 1,63 (m, 1 H) 1,54 (d, J=6,87 Hz, 6 H) 1,50 - 1,53 (m, 1 H) 1,50 (s, 3 H) 1,44 - 1,49 (m, 3 H) 1,39 - 1,44 (m, 1 H) 1,36 (s, 9 H) 1,24 - 1,33 (m, 2 H) 1,14 - 1,24 (m, 1 H) 0,79 - 0,87 (m, 2 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 4,79 min m/z $[M+H]^+$ 864,20 (MET/CR/1426). HRMS: Se hallaron 864,3799, calculados para $C_{43}H_{57}N_7O_8S_2$ $(M+H)^+$: 864,3788.

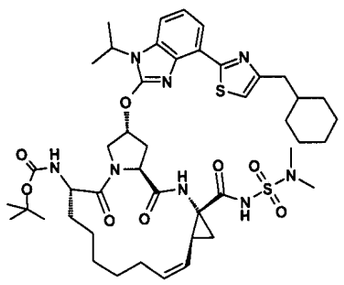
Compuesto	Estructura	Rendimiento
1766		128 mg (rendimiento: 35%) en forma de un sólido beige tras HPLC preparativa. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,02 ppm (br. s., 1 H) 8,15 (d, J=7,63 Hz, 1 H) 7,29 (d, J=7,93 Hz, 1 H) 7,22 (t, J=7,93 Hz, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 6,70 (br. s., 1 H) 5,93 - 6,00 (m, 1 H) 5,76 (q, J=9,00 Hz, 1 H) 4,99 - 5,09 (m, 2 H) 4,55 - 4,67 (m, 2 H) 4,52 (d, J=11,44 Hz, 1 H) 4,27 - 4,35 (m, 1 H) 4,16 (dd, J=11,75, 3,97 Hz, 1 H) 3,79 (quin, J=8,54 Hz, 1 H) 2,89 (s, 6 H) 2,73 - 2,87 (m, 2 H) 2,52 - 2,66 (m, 1 H) 2,39 - 2,48 (m, 2 H) 2,29 - 2,39 (m, 2 H) 2,22 (q, J=8,34 Hz, 1 H) 2,00 - 2,12 (m, 1 H) 1,84 - 2,00 (m, 3 H) 1,73 - 1,84 (m, 1 H) 1,55 (d, J=6,87 Hz, 6 H) 1,39 - 1,52 (m, 5 H) 1,36 (s, 9 H) 1,25 - 1,34 (m, 2 H) 1,13 - 1,23 (m, 1 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 4,94 min m/z $[M+H]^+$ 867,25 (MET/CR/1426). HRMS: Se hallaron 867,3909, calculados para $C_{42}H_{58}N_8O_8S_2$ $(M+H)^+$: 867,3897.

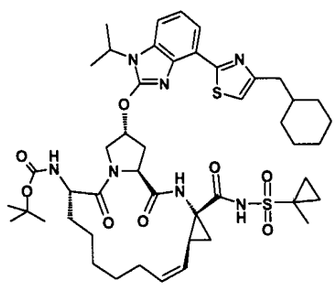
Compuesto	Estructura	Rendimiento
1767		132 mg (rendimiento: 37%) en forma de un sólido crema tras HPLC preparativa. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,06 ppm (br. s., 1 H) 8,15 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 7,31 - 7,39 (m, 4 H) 7,28 - 7,31 (m, 1 H) 7,18 - 7,26 (m, 2 H) 6,90 (s, 1 H) 6,65 (br. s., 1 H) 5,96 (br. s., 1 H) 5,73 (q, J=8,95 Hz, 1 H) 4,92 - 5,09 (m, 2 H) 4,56 - 4,69 (m, 2 H) 4,46 - 4,56 (m, 1 H) 4,28 - 4,35 (m, 1 H) 4,26 (s, 2 H) 4,08 - 4,18 (m, 1 H) 2,72 - 2,90 (m, 2 H) 2,47 - 2,63 (m, 1 H) 2,26 (q, J=8,60 Hz, 1 H) 1,85 - 1,98 (m, 2 H) 1,72 - 1,85 (m, 2 H) 1,59 - 1,69 (m, 1 H) 1,55 (d, J=6,87 Hz, 6 H) 1,49 (s, 3 H) 1,40 - 1,52 (m, 5 H) 1,36 (br. s., 9 H) 1,23 - 1,34 (m, 2 H) 1,05 - 1,24 (m, 1 H) 0,82 (br. s., 2 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 5,00 min m/z $[M+H]^+$ 914,20 (MET/CR/1426).

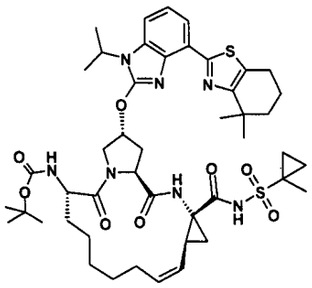
Compuesto	Estructura	Rendimiento
1768		126 mg (rendimiento: 35%) en forma de un sólido crema tras HPLC preparativa. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,96 ppm (br. s., 1 H) 8,13 - 8,18 (m, 1 H) 7,31 - 7,38 (m, 4 H) 7,28 - 7,31 (m, 1 H) 7,18 - 7,26 (m, 2 H) 6,91 (s, 1 H) 6,60 (br. s., 1 H) 5,89 - 5,99 (m, 1 H) 5,67 - 5,81 (m, 1 H) 4,94 - 5,09 (m, 2 H) 4,47 - 4,67 (m, 3 H) 4,27 - 4,34 (m, 1 H) 4,26 (s, 2 H) 4,07 - 4,19 (m, 1 H) 2,89 (s, 6 H) 2,72 - 2,86 (m, 2 H) 2,50 - 2,63 (m, 1 H) 2,22 (q, J=8,70 Hz, 1 H) 1,84 - 1,96 (m, 2 H) 1,71 - 1,83 (m, 1 H) 1,58 - 1,68 (m, 1 H) 1,53 - 1,56 (m, 6 H) 1,39 - 1,52 (m, 5 H) 1,36 (s, 9 H) 1,21 - 1,34 (m, 2 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 4,95 min m/z $[M+H]^+$ 903,55 (MET/CR/1426). HRMS: Se hallaron 903,3890, calculados para $C_{45}H_{58}N_8O_8S_2$ $(M+H)^+$: 903,3897.

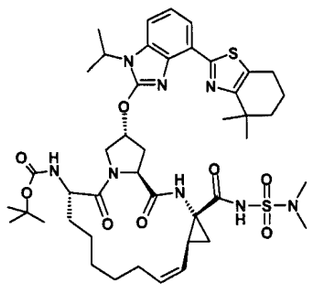
Compuesto	Estructura	Rendimiento
1769		74 mg (rendimiento: 21%) en forma de un sólido blanco hueso tras HPLC preparativa. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,07 ppm (br. s., 1 H) 8,14 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,28 - 7,31 (m, 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 6,66 (br. s., 1 H) 5,98 (br. s., 1 H) 5,74 (q, J=8,93 Hz, 1 H) 4,96 - 5,09 (m, 2 H) 4,56 - 4,68 (m, 2 H) 4,52 (d, J=13,40 Hz, 1 H) 4,27 - 4,37 (m, 1 H) 4,10 - 4,22 (m, 1 H) 2,85 - 2,94 (m, 1 H) 2,74 - 2,85 (m, 2 H) 2,49 - 2,61 (m, 1 H) 2,26 (q, J=8,88 Hz, 1 H) 2,20 (d, J=11,66 Hz, 2 H) 1,90 - 1,99 (m, 2 H) 1,83 - 1,89 (m, 2 H) 1,79 (br. s., 2 H) 1,60 - 1,70 (m, 1 H) 1,53 - 1,57 (m, 1 H) 1,55 (d, J=6,78 Hz, 6 H) 1,50 (s, 3 H) 1,50 (br. s., 9 H) 1,36 (br. s., 9 H) 1,24 - 1,34 (m, 3 H) 1,06 - 1,26 (m, 1 H) 0,76 - 0,87 (m, 2 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 5,25 min m/z $[M+H]^+$ 906,35 (MET/CR/1426). HRMS: Se hallaron 906,4272, calculados para $C_{46}H_{63}N_7O_8S_2$ $(M+H)^+$: 906,4258.
1770		91 mg (rendimiento: 26%) en forma de un sólido blanco hueso tras HPLC preparativa. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,99 ppm (br. s., 1 H) 8,16 (d, J=7,57 Hz, 1 H) 7,29 - 7,32 (m, 1 H) 7,19 - 7,26 (m, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 6,65 (br. s., 1 H) 5,94 - 6,02 (m, 1 H) 5,77 (q, J=8,99 Hz, 1 H) 4,97 - 5,12 (m, 2 H) 4,56 - 4,69 (m, 2 H) 4,53 (d, J=11,51 Hz, 1 H) 4,25 - 4,37 (m, 1 H) 4,11 - 4,23 (m, 1 H) 2,91 (s, 6 H) 2,86 - 2,94 (m, 1 H) 2,73 - 2,86 (m, 2 H) 2,52 - 2,65 (m, 1 H) 2,16 - 2,29 (m, 3 H) 1,84 - 1,97 (m, 4 H) 1,73 - 1,83 (m, 2 H) 1,62 - 1,70 (m, 1 H) 1,56 (d, J=6,94 Hz, 6 H) 1,40 - 1,54 (m, 8 H) 1,38 (br. s., 9 H) 1,33 (br. s., 3 H) 1,11 - 1,26 (m, 1 H). LC-MS: pureza 99% (UV), t_R 5,19 min m/z $[M+H]^+$ 895,85 (MET/CR/1426). HRMS: Se hallaron 895,4191, calculados para $C_{44}H_{62}N_8O_8S_2$ $(M+H)^+$: 895,4210.

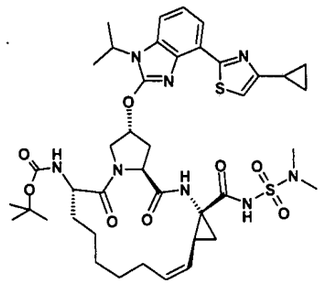
Compuesto	Estructura	Rendimiento
1771		104 mg (rendimiento: 30%) en forma de un sólido blanco hueso tras HPLC preparativa. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,08 ppm (br. s., 1 H) 8,16 (d, J=7,17 Hz, 1 H) 7,28 - 7,31 (m, 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 6,67 (br. s., 1 H) 5,98 (br. s., 1 H) 5,74 (q, J=8,90 Hz, 1 H) 4,99 - 5,07 (m, 1 H) 4,55 - 4,67 (m, 2 H) 4,52 (d, J=12,21 Hz, 1 H) 4,32 (ddd, J=10,49, 7,74, 3,13 Hz, 1 H) 4,12 - 4,22 (m, 1 H) 3,70 - 3,84 (m, 1 H) 2,72 - 2,90 (m, 2 H) 2,50 - 2,62 (m, 1 H) 2,30 - 2,48 (m, 3 H) 2,26 (q, J=8,70 Hz, 1 H) 2,01 - 2,12 (m, 1 H) 1,87 - 2,01 (m, 3 H) 1,74 - 1,86 (m, 2 H) 1,60 - 1,70 (m, 1 H) 1,55 (d, J=7,02 Hz, 6 H) 1,50 (s, 3 H) 1,40 - 1,53 (m, 7 H) 1,36 (s, 9 H) 1,25 - 1,34 (m, 2 H) 1,10 - 1,25 (m, 1 H) 0,72 - 0,88 (m, 2 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 5,01 min m/z $[M+H]^+$ 878,55 (MET/CR/1426). HRMS: Se hallaron 878,3951, calculados para $C_{44}H_{59}N_7O_8S_2$ $(M+H)^+$: 878,3945.

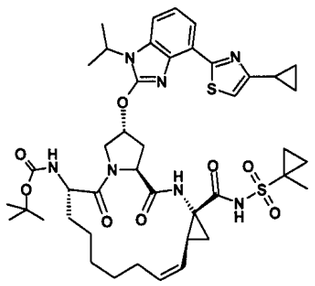
Compuesto	Estructura	Rendimiento
1772		47 mg (rendimiento: 28%) en forma de un sólido blanco tras HPLC preparativa. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,98 ppm (br. s., 1 H) 8,15 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,28 - 7,31 (m, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 6,61 (br. s., 1 H) 5,97 (br. s., 1 H) 5,76 (q, J=9,35 Hz, 1 H) 4,94 - 5,08 (m, 2 H) 4,55 - 4,69 (m, 2 H) 4,52 (d, J=12,14 Hz, 1 H) 4,23 - 4,36 (m, 1 H) 4,06 - 4,22 (m, 1 H) 2,90 (s, 6 H) 2,77 - 2,85 (m, 2 H) 2,75 (d, J=6,94 Hz, 2 H) 2,53 - 2,64 (m, 1 H) 2,22 (q, J=8,35 Hz, 1 H) 1,87 - 1,97 (m, 2 H) 1,75 - 1,87 (m, 3 H) 1,60 - 1,75 (m, 4 H) 1,55 (d, J=7,09 Hz, 6 H) 1,40 - 1,53 (m, 5 H) 1,37 (s, 9 H) 1,12 - 1,34 (m, 6 H) 0,94 - 1,09 (m, 2 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 5,24 min m/z $[M+H]^+$ 909,20 (MET/CR/1426). HRMS: Se hallaron 909,4349, calculados para $C_{45}H_{64}N_8O_8S_2$ $(M+H)^+$: 909,4367.

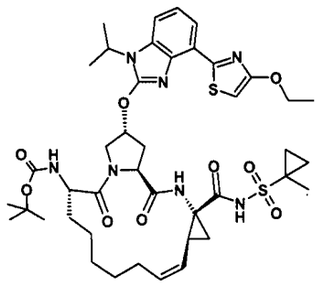
Compuesto	Estructura	Rendimiento
1773		61 mg (rendimiento: 33%) en forma de un sólido amarillo pálido tras HPLC preparativa. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,08 ppm (br. s., 1 H) 8,14 (d, 1 H) 7,28 - 7,31 (m, 1 H) 7,19 - 7,24 (m, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 6,65 (br. s., 1 H) 5,98 (br. s., 1 H) 5,68 - 5,79 (m, 1 H) 4,97 - 5,09 (m, 2 H) 4,55 - 4,68 (m, 2 H) 4,48 - 4,55 (m, 1 H) 4,27 - 4,37 (m, 1 H) 4,10 - 4,22 (m, 1 H) 2,77 - 2,90 (m, 2 H) 2,75 (d, J=6,87 Hz, 2 H) 2,50 - 2,62 (m, 1 H) 2,26 (q, J=9,05 Hz, 1 H) 1,88 - 1,98 (m, 2 H) 1,74 - 1,87 (m, 5 H) 1,60 - 1,74 (m, 5 H) 1,55 (d, J=6,87 Hz, 6 H) 1,51 (s, 3 H) 1,42 - 1,54 (m, 4 H) 1,37 (s, 9 H) 1,12 - 1,34 (m, 6 H) 0,94 - 1,07 (m, 2 H) 0,79 - 0,87 (m, 2 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 5,32 min m/z $[M+H]^+$ 920,30 (MET/CR/1426). HRMS: Se hallaron 920,4430, calculados para $C_{47}H_{65}N_7O_8S_2$ $(M+H)^+$: 920,4414.

Compuesto	Estructura	Rendimiento
1774		75 mg (rendimiento: 23%) en forma de un sólido amarillo pálido trás HPLC preparativa. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,76 - 10,58 ppm (m, 1 H) 8,11 (d, J=7,48 Hz, 1 H) 7,22 - 7,26 (m, 1 H) 7,16 - 7,22 (m, 1 H) 6,72 (br. s., 1 H) 5,96 (br. s., 1 H) 5,73 (q, J=9,05 Hz, 1 H) 4,98 - 5,11 (m, 2 H) 4,55 - 4,66 (m, 2 H) 4,45 - 4,54 (m, 1 H) 4,33 (br. s., 1 H) 4,11 - 4,22 (m, 1 H) 2,79 - 2,92 (m, 3 H) 2,70 - 2,79 (m, 1 H) 2,50 - 2,61 (m, 1 H) 2,28 (q, J=8,75 Hz, 1 H) 1,87 - 1,98 (m, 4 H) 1,77 - 1,86 (m, 2 H) 1,70 - 1,76 (m, 2 H) 1,63 - 1,68 (m, 1 H) 1,53 (d, J=6,87 Hz, 6 H) 1,50 (s, 3 H) 1,42 - 1,49 (m, 5 H) 1,38 - 1,42 (m, 6 H) 1,36 (br. s., 9 H) 1,25 - 1,33 (m, 3 H) 0,76 - 0,89 (m, 2 H). LC-MS: pureza 97% (UV), t_R 5,15min m/z $[M+H]^+$ 906,35 (MET/CR/1426). HRMS: Se hallaron 906,426, calculados para $C_{46}H_{63}N_7O_8S_2$ $(M+H)^+$: 906,4258.

Compuesto	Estructura	Rendimiento
1775		80 mg (rendimiento: 27%) en forma de un sólido amarillo pálido trás HPLC preparativa. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,82 - 10,28 ppm (m, 1 H) 8,11 (d, J=7,48 Hz, 1 H) 7,22 - 7,26 (m, 1 H) 7,16 - 7,22 (m, 1 H) 6,68 (br. s., 1 H) 5,95 (br. s., 1 H) 5,76 (q, J=8,75 Hz, 1 H) 4,97 - 5,11 (m, 2 H) 4,54 - 4,66 (m, 2 H) 4,47 - 4,54 (m, 1 H) 4,26 - 4,38 (m, 1 H) 4,10 - 4,22 (m, 1 H) 2,89 (s, 6 H) 2,84 - 2,88 (m, 2 H) 2,78 - 2,84 (m, 1 H) 2,69 - 2,78 (m, 1 H) 2,50 - 2,63 (m, 1 H) 2,24 (q, J=8,75 Hz, 1 H) 1,85 - 1,97 (m, 4 H) 1,77 - 1,85 (m, 1 H) 1,69 - 1,77 (m, 2 H) 1,63 - 1,68 (m, 1 H) 1,54 (d, J=6,87 Hz, 6 H) 1,42 - 1,51 (m, 4 H) 1,38 - 1,41 (m, 6 H) 1,36 (br. s., 9 H) 1,25 - 1,34 (m, 2 H) 1,10 - 1,25 (m, 1 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 5,09 min m/z $[M+H]^+$ 895,35 (MET/CR/1426). HRMS: Se hallaron 895,4212, calculados para $C_{44}H_{62}N_8O_8S_2$ $(M+H)^+$: 895,421.

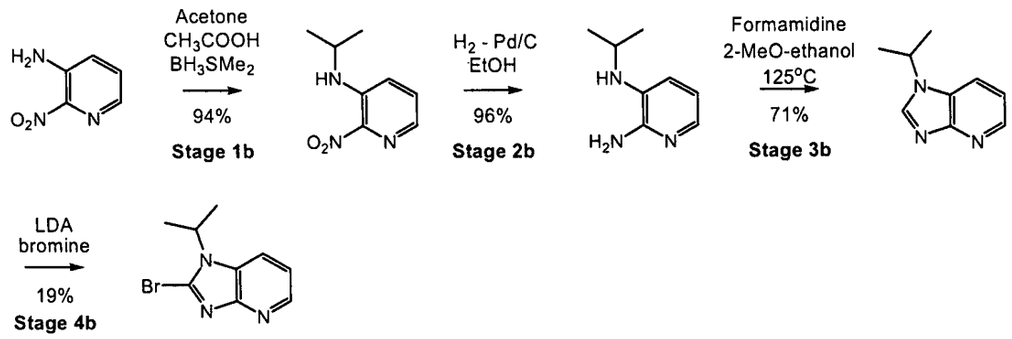
Compuesto	Estructura	Rendimiento
1776		33 mg (rendimiento: 17%) en forma de un sólido beige tras HPLC preparativa. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,00 ppm (br. s., 1 H) 8,13 (d, J=7,63 Hz, 1 H) 7,28 - 7,31 (m, 1 H) 7,20 (t, J=7,78 Hz, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 6,67 (br. s., 1 H) 5,91 - 6,00 (m, 1 H) 5,76 (q, J=9,16 Hz, 1 H) 4,97 - 5,08 (m, 2 H) 4,55 - 4,67 (m, 2 H) 4,46 - 4,54 (m, 1 H) 4,31 (ddd, J=10,64, 7,67, 2,90 Hz, 1 H) 4,16 (dd, J=11,37, 4,20 Hz, 1 H) 2,89 (s, 6 H) 2,73 - 2,86 (m, 2 H) 2,53 - 2,62 (m, 1 H) 2,19 - 2,26 (m, 1 H) 2,13 - 2,19 (m, 1 H) 1,84 - 1,96 (m, 2 H) 1,71 - 1,84 (m, 1 H) 1,54 (d, J=6,71 Hz, 6 H) 1,40 - 1,51 (m, 5 H) 1,36 (s, 9 H) 1,25 - 1,33 (m, 2 H) 1,17 (br. s., 1 H) 0,94 - 1,02 (m, 4 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 4,82 min m/z $[M+H]^+$ 853,25 (MET/CR/1426). HRMS: Se hallaron 853,3735, calculados para $C_{41}H_{56}N_8O_8S_2$ $(M+H)^+$: 853,3741.

Compuesto	Estructura	Rendimiento
1777		42 mg (rendimiento: 21%) en forma de un sólido blanco hueso tras HPLC preparativa. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,12 ppm (s, 1 H) 8,00 - 8,24 (m, 1 H) 7,25 - 7,32 (m, 2 H) 7,14 - 7,24 (m, 3 H) 7,09 (d, J=7,78 Hz, 2 H) 6,75 (br. s., 1 H) 5.96 (br. s., 1 H) 5,73 (q, J=8,70 Hz, 1 H) 4,97 - 5,11 (m, 2 H) 4,58 - 4,65 (m, 1 H) 4,50 - 4,60 (m, 2 H) 4,28 - 4,37 (m, 1 H) 4,07 - 4,27 (m, 3 H) 2,80 - 2,89 (m, 1 H) 2,69 - 2,80 (m, 1 H) 2,51 - 2,64 (m, 1 H) 2,45 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 2,23 - 2,35 (m, 1 H) 1,87 - 2,00 (m, 2 H) 1,74 - 1,87 (m, 2 H) 1,58 - 1,72 (m, 2 H) 1,54 (d, J=6,87 Hz, 6 H) 1,50 (s, 3 H) 1,44 - 1,49 (m, 5 H) 1,36 (s, 9 H) 1,10 - 1,23 (m, 1 H) 0,76 - 0,89 (m, 2 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 4,88 min m/z $[M+H]^+$ 864,30 (MET/CR/1426). HRMS: Se hallaron 864,3798, calculados para $C_{43}H_{57}N_7O_8S_2$ $(M+H)^+$: 864,3788.

Compuesto	Estructura	Rendimiento
1778		29 mg (rendimiento: 27%) en forma de un sólido blanco hueso tras HPLC preparativa. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,00 ppm (s, 1 H) 8,16 (d, *J*=7,63 Hz, 1 H) 7,28 - 7,31 (m, 1 H) 7,21 (t, *J*=7,93 Hz, 1 H) 6,62 (br. s., 1 H) 6,23 (s, 1 H) 5,94 - 6,00 (m, 1 H) 5,76 (q, *J*=9,31 Hz, 1 H) 4,97 - 5,09 (m, 2 H) 4,56 - 4,67 (m, 2 H) 4,48 - 4,56 (m, 1 H) 4,28 - 4,36 (m, 1 H) 4,23 (q, *J*=7,07 Hz, 2 H) 4,12 - 4,19 (m, 1 H) 2,90 (s, 6 H) 2,79 - 2,86 (m, 2 H) 2,53 - 2,64 (m, 1 H) 2,17 - 2,28 (m, 1 H) 1,86 - 1,97 (m, 2 H) 1,75 - 1,86 (m, 1 H) 1,60 - 1,69 (m, 1 H) 1,53 - 1,58 (m, 8 H) 1,50 (t, *J*=7,02 Hz, 3 H) 1,42 - 1,50 (m, 5 H) 1,37 (s, 9 H). LC-MS: pureza 96% (UV), t_R 4,71 min m/z $[M+H]^+$ 857,20 (MET/CR/1426. HRMS: Se hallaron 857,3691, calculados para $C_{40}H_{56}N_8O_9S_2$ $(M+H)^+$: 857,369.

17.16 Síntesis de los compuestos **1779-1780**

Esquema 17Q



[1094] Etapa 1b: Se colocaron 2-nitro-3-amino-piridina (4,67 g, 33,0 mmol, 1 eq.), acetona (4,8 ml; 66,0 mmol; 2,0 eq.) y diclorometano (30 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml y se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C. Se agregó por goteo complejo de borano-dimetil sulfido (4,63 ml, 49,0 mmol, 1,5 eq.). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta alcanzar la temperatura ambiente y se continuó agitando durante 9 horas. Se extinguió la reacción por goteo agregando amoníaco acuoso concentrado (10 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (25 ml), se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se retiró el solvente *in vacuo* para obtener 6,15 g (rendimiento: 95) del compuesto del título en forma de un aceite rojo oscuro que se utilizó en el siguiente paso sin más purificación. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 ppm (dd, *J*=3,97, 1,37

Hz, 1 H) 7,69 (br. s., 1 H) 7,43 (dd, *J*=8,70, 3,97 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H) 3,77 – 3,88 (m, 1 H) 1,35 (d, *J*=6,26 Hz, 6 H). LC-MS: pureza 91% (UV), t_R 1,73 min m/z $[M+H]^+$ 181,95 (MET/CR/1278).

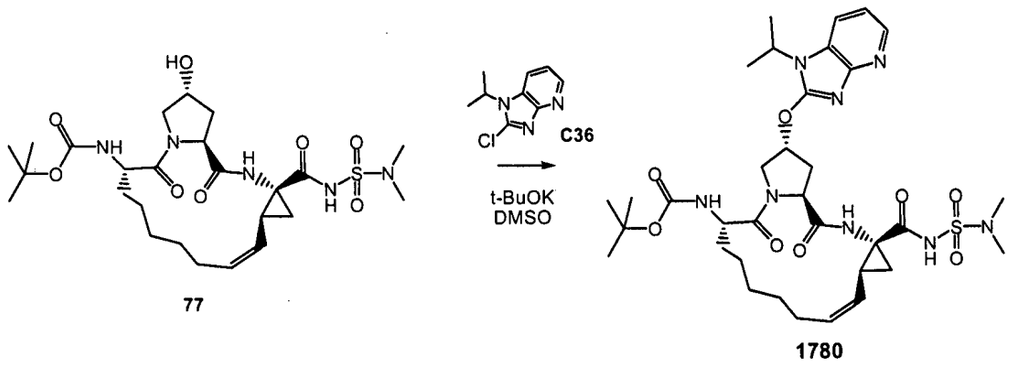
[1095] Etapa 2b: Se colocaron 2-nitro-3-isopropilamino-piridina (6,15 g, 32,0 mmol, 1 eq.) y etanol (100 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml provisto de tres bocas. Se agregó 10% de paladio en carbón (50% w/w mojado en agua, 600 mg, 5% en peso) y se purgó el matraz tres veces con gas de nitrógeno y luego tres veces con gas de hidrógeno. Se agitó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno durante 15 horas. Se retiró el catalizador mediante filtración en papel de microfibras y se retiró el solvente *in vacuo* para obtener 4,85 g (rendimiento: 96%) del compuesto del título en forma de un aceite oscuro que se utilizó en el siguiente paso sin más purificación. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59 ppm (dd, *J*=5,03, 1,52 Hz, 1 H) 6,81 (dd, *J*=7,77; 1,52 Hz, 1 H) 6,70 (dd, *J*=7,77; 5,03 Hz, 1 H) 4,20 (br. s., 2 H) 3,56 (spt, *J*=6,22 Hz, 1 H) 3,03 (br. s., 1 H) 1,23 (d, *J*=6,24 Hz, 6 H). LC-MS: pureza 85% (UV), t_R 0,96 min m/z $[M+H]^+$ 152,00 (MET/CR/1278).

[1096] Etapa 3b: Se cargaron 2-amino-3-isopropilamino-piridina (4,85 g, 30,0 mmol, 1 eq.) y metoxietanol (75 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml. Se agregó acetato de formamidina (6,34 g, 60,0 mmol, 2 eq.) en porciones y se calentó la mezcla de reacción bajo condiciones de reflujo durante 2 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta alcanzar la temperatura ambiente, se retiró el solvente bajo reducción de presión y se diluyó el residuo con acetato de etilo (100 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (100 ml) y una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml). Los productos de lavado combinados se retroextrajeron con acetato de etilo (100 ml) y diclorometano (100 ml). Se combinaron las tres fases orgánicas, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se retiró el solvente *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash de columna haciendo uso de un gradiente de metanol/diclorometano. Luego de haber combinado las fracciones relevantes, se retiró el solvente *in vacuo* para obtener 3,73 g (rendimiento: 70%) del compuesto del título en forma de un aceite marrón que se solidificó en reposo. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 ppm (dd, *J*=4,73, 1,53 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 7,78 (dd, *J*=8,09, 1,53 Hz, 1 H) 7,23 (dd, *J*=8,09; 4,73 Hz, 1 H) 4,66 (spt, *J*=6,76 Hz, 1 H) 1,65 (d, *J*=6,87 Hz, 6 H). LC-MS: pureza 93% (UV), t_R 0,72 min m/z $[M+H]^+$ 161,90 (MET/CR/1278).

[1097] Etapa 4b: Se colocaron 1-isopropil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (400 mg, 2,48 mmol, 1 eq.) y tetrahidrofurano (8 ml) en un matraz de fondo redondo de 25 ml y se enfrió la mezcla de reacción hasta alcanzar una temperatura de -70 °C. Se agregó por goteo solución de diisopropilamida de litio (1,8 M, 2,07 ml, 3,72 mmol, 1,5 eq.) durante 2 minutos. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta llegar a una temperatura de 0 °C y se continuó agitando

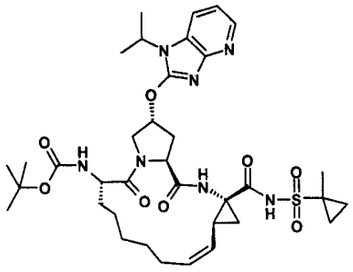
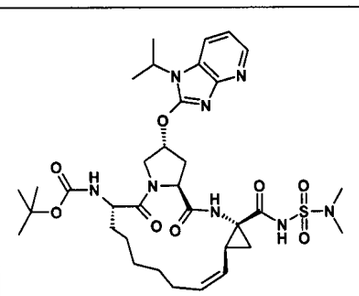
durante 5 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta llegar a una temperatura de -70 °C y se agregó rápidamente una solución de bromo (0,192 ml, 3,72 mmol, 1,5 eq.) en tetrahidrofurano (4 ml). Se siguió agitando por 15 horas más mientras la mezcla de reacción se calentaba hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con ácido acético (50 ml) y se retiró el solvente *in vacuo*. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash en columna haciendo uso de un gradiente de metanol/diclorometano para obtener 115 mg (rendimiento: 19%) del compuesto del título en forma de un aceite marrón que se cristalizó en reposo. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 ppm (dd, *J*=4,88, 1,37 Hz, 1 H) 7,93 (dd, *J*=8,16, 1,14 Hz, 1 H) 7,25 (dd, *J*=8,24, 4,88 Hz, 1 H) 5,00 (spt, *J*=7,02 Hz, 1 H) 1,68 (d, *J*=7,02 Hz, 6 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 1,43 min m/z $[M+H]^+$ 239,85/241,85 (MET/CR/1278).

Esquema 17R



[1098] Los compuestos **1779** y **1780** se prepararon aplicando el **Esquema 17R**.

Tabla 37. Compuestos **1779-1780**.

Compuesto	Estructura	Rendimiento
1779		35 mg (20%) en forma de un sólido beige tras HPLC preparativa. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,95 ppm (br. s., 1 H) 8,27 (d, J=4,58 Hz, 1 H) 8,18 (br. s., 1 H) 7,51 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 7,03 (dd, J=7,86; 5,11 Hz, 1 H) 5,93 (br. s., 1 H) 5,72 (dt, J=9,46, 8,39 Hz, 1 H) 4,96 - 5,18 (m, 2 H) 4,61 - 4,73 (m, 1 H) 4,48 - 4,60 (m, 2 H) 4,24 - 4,37 (m, 1 H) 4,00 - 4,11 (m, 1 H) 2,77 - 2,90 (m, 1 H) 2,64 - 2,72 (m, 1 H) 2,63 (s, 3 H) 2,47 - 2,60 (m, 1 H) 2,33 (q, 1 H) 1,91 - 2,01 (m, 1 H) 1,78 - 1,90 (m, 2 H) 1,75 (d, J=11,14 Hz, 1 H) 1,48 - 1,57 (m, 4 H) 1,46 (s, 3 H) 1,40 - 1,46 (m, 6 H) 1,35 (s, 9 H) 1,21 - 1,32 (m, 2 H) 0,76 - 0,87 (m, 2 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 4,04 min m/z $[M+H]^+$ 742,80 (MET/CR/1416). HRMS: Se hallaron: 742,3596, calculados para $C_{36}H_{51}N_7O_8S$ $(M+H)^+$: 742,3598.
1780		47 mg (26%) en forma de un sólido beige tras HPLC preparativa. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,80 ppm (br. s., 1 H) 8,31 - 8,54 (m, 1 H) 8,22 - 8,31 (m, 1 H) 7,51 (d, J=7,63 Hz, 1 H) 7,03 (dd, J=7,86; 5,11 Hz, 1 H) 5,92 (br. s., 1 H) 5,68 - 5,79 (m, 1 H) 5,11 (t, J=9,31 Hz, 1 H) 5,00 - 5,08 (m, 1 H) 4,61 - 4,72 (m, 1 H) 4,46 - 4,59 (m, 2 H) 4,26 - 4,35 (m, 1 H) 3,98 - 4,09 (m, 1 H) 2,87 (s, 6 H) 2,77 - 2,85 (m, 1 H) 2,64 - 2,70 (m, 1 H) 2,63 (s, 3 H) 2,50 - 2,60 (m, 1 H) 2,25 - 2,38 (m, 1 H) 1,89 - 2,01 (m, 1 H) 1,76 - 1,88 (m, 2 H) 1,47 - 1,57 (m, 4 H) 1,38 - 1,47 (m, 5 H) 1,35 (s, 9 H) 1,23 - 1,32 (m, 2 H). LC-MS: pureza 100% (UV), t_R 3,95 min m/z $[M+H]^+$ 731,35 (MET/CR/1416). HRMS: Se hallaron: 742,3596, calculados para $C_{36}H_{51}N_7O_8S$ $(M+H)^+$: 742,3598.

Ejemplo 18: Ejemplos de actividad de NS3-NS4

[1099] Es posible determinar la actividad de inhibición de NS3-NS4 aplicando métodos de ensayo conocidos. Por ejemplo, se pueden formar complejos de NS3/NS4 y determinar concentraciones inhibidoras de compuestos de prueba conforme a lo descrito en la solicitud de patente estadounidense número 2007/0054842, párrafos 1497-1509, la cual se incorpora en su totalidad en este documento como referencia. De igual manera, es posible determinar la réplica EC_{50} de la hepatitis C aplicando métodos de ensayo conocidos como los descritos en la solicitud de patente estadounidense número 2007/0054842, párrafos 1510-1515, la cual se incorpora en su totalidad en este documento como referencia. Se pueden realizar ensayos a temperatura ambiente (23 °C) en una solución amortiguadora de pH de ensayo que contenga 50 mM de Tris-HCl, un pH de 7,5, 15% de glicerol, 0,6 mM de óxido de laurildimetilamina (LDAO), 25 μM de péptido de NS4A, y 10 mM de ditiotreitol (DTT).

[1100] Se determinó la inhibición de la actividad de NS3/NS4 para varios compuestos de los que se ofrecen ejemplos en este documento y que se incluyen en la Tabla 14.

Tabla 38: Ejemplos de actividad de NS3-NS4.

Compuesto	EC_{50} (nM)	IC_{50} (nM)
101	B	C
102	C	C
103	C	C
104	C	C
105	C	C
106	C	C
107	C	C
108	C	C
109	C	C
110	C	C
111	C	C
112	C	C
113	C	C
114	C	C
115	C	C
116	B	C
117	C	C
118	B	C
119	C	C
120	C	C
121	B	C
122	B	C
123	B	C
124	B	C
125	C	C
126	C	C
127	C	C
128	C	C

Compuesto	EC_{50} (nM)	IC_{50} (nM)
129	B	C
200	C	C
201	B	C
202	A	C
203	B	C
204	B	C
205	C	C
206	C	C
207	C	C
208	A	C
209	B	C
210	C	C
211	C	C
212	C	C
213	C	C
214	C	C
215	C	C
216	C	C
217	C	C
218	C	C
219	C	C
220	C	C
221	C	C
222	C	C
223	C	C
224	C	C
225	C	C
226	C	C
227	C	C
228	C	C
229	C	C
230	C	C
231	B	C
232	B	C
233	B	C
234	C	C
235	C	C
236	C	C
237	C	C
238	B	C
239	B	C
240	B	C
241	B	C
242	B	C
243	A	C
244	B	C
245	A	C
246	A	C
247	A	C
248	B	C

Compuesto	EC_{50} (nM)	IC_{50} (nM)
249	A	C
250	A	C
251	A	C
252	B	C
253	A	C
254	B	C
255	B	C
256	C	C
257	B	C
258	C	C
259	B	C
260	B	C
261	B	C
262	B	C
263	B	C
264	C	C
265	B	C
266	C	C
267	A	C
268	B	C
269	B	C
270	A	C
271	B	C
272	B	C
273	B	C
274	B	C
275	B	C
276	A	C
277	C	C
278	B	C
279	A	C
280	C	C
281	C	C
282	B	C
283	C	C
284	C	C
285	C	C
286	C	C
287	B	C
288	C	C
289	B	C
290	B	C
291	C	C
292	C	C
293	B	C
294	A	C
295	A	C
296	A	C
297	A	C
298	A	C

Compuesto	EC_{50} (nM)	IC_{50} (nM)
299	B	C
301	B	C
302	C	C
303	C	C
304	B	C
305	C	C
306	B	C
307	B	C
308	B	C
309	B	C
310	B	C
311	B	C
312	B	C
401	B	C
501	A	C
502	B	C
503	B	C
504	B	C
505	A	C
506	A	C
601	C	C
602	B	C
701	A	C
702	B	C
801	B	C
802	A	C
803	B	C
804	B	C
805	A	C
901	C	C
1001	C	C
1002	C	C
1003	B	A
1004	B	C
1005	A	C
1005S	A	C
1101	C	C
1101S	C	C
1201	A	C
1202	B	C
1203	B	C
1204	C	C
1205	C	C
1206	C	C
1207	B	C
1208	B	C
1209	C	C
1210	C	C
1211	C	C
1212	C	C

Compuesto	EC_{50} (nM)	IC_{50} (nM)
1213	B	C
1214	C	C
1215	C	C
1216	C	C
1217	C	C
1218	A	C
1219	C	C
1220	C	C
1221	C	C
1222	C	C
1223	C	C
1224	C	C
1251	B	C
1252	B	C
1253	A	C
1401	C	C
1402	C	C
1403	C	C
1404	C	C
1405	B	C
1406	A	C
1407	B	C
1408	B	C
1409	C	C
1410	B	C
1411	B	NA
1412	C	C
1413	C	NA
1414	C	C
1415	B	C
1416	B	NA
1417	B	NA
1418	C	C
1419	C	C
1420	C	C
1421	C	C
1422	C	C
1423	C	C
1424	C	C
1425	B	C
1426	B	C
1427	C	C
1428	C	C
1429	C	C
1430	B	C
1431	B	C
1432	B	C
1433	C	C
1434	C	C
1435	C	C

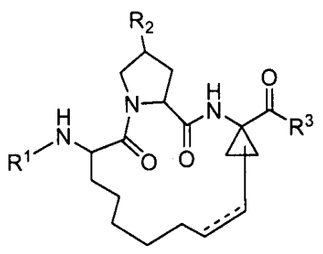
Compuesto	EC_{50} (nM)	IC_{50} (nM)
1436	B	C
1501	A	B
1502	A	C
1503	A	C
1504	A	B
1505	A	C
1506	B	C
1601	A	C
1701	B	C
1702	C	C
1703	B	C
1704	C	C
1705	C	C
1706	C	C
1707	C	C
1708	C	C
1709	B	C
1710	B	C
1711	C	C
1712	C	C
1713	B	C
1714	B	C
1715	B	C
1716	B	C
1717	B	C
1718	C	C
1719	C	C
1720	C	C
1721	C	C
1722	B	C
1723	C	C
1724	B	C
1725	C	C
1726	C	C
1727	C	C
1728	A	C
1729	B	C
1730	C	C
1731	C	C
1732	C	C
1733	C	C
1734	A	C
1735	C	C
1736	C	C
1737	C	C
1738	C	NA
1739	B	C
1740	B	C
1741	C	C
1742	B	C

Compuesto	EC_{50} (nM)	IC_{50} (nM)
1743	B	C
1744	C	C
1745	B	C
1746	B	C
1747	B	C
1748	B	C
1749	B	C
1750	B	C
1751	B	C
1752	B	C
1753	B	C
1754	B	C
1755	B	C
1756	B	C
1757	C	C
1758	B	C
1759	C	C
1760	B	C
1761	B	C
1762	A	B
1763	A	B
1764	C	C
1765	C	C
1766	C	C
1767	C	C
1768	C	C
1769	C	C
1770	B	C
1771	C	C
1772	B	C
1773	C	C
1774	B	C
1775	B	C
1776	C	C
1777	C	C
1778	C	C
1779	B	C
1780	B	C

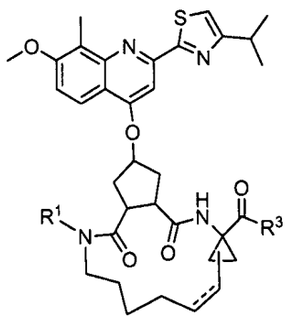
A indica un EC_{50} o IC_{50} > 100 nM
B indica un EC_{50} o IC_{50} de entre 10 y 100 nM
C indica un EC_{50} o IC_{50} inferior a 10 nM
NA significa que no hay datos disponibles.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto con la estructura de las fórmulas I o XII:



(I),



(XII)

o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

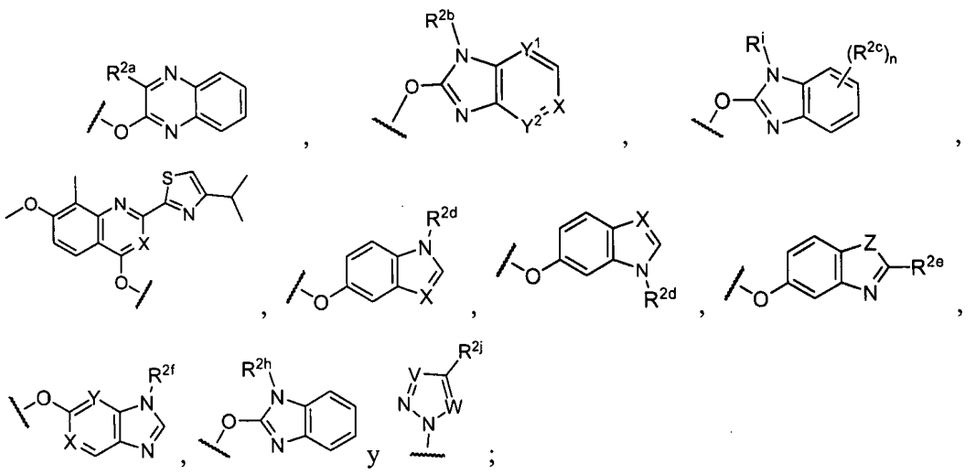
(a) $\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo formado por–C(O)O$\mathbf{R^{1e}}$, heteroarilo opcionalmente sustituido, y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes escogidos de manera independiente del grupo formado por halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, –C(O)N$\mathbf{R^{1a}R^{1b}}$, –NHC(O)N$\mathbf{R^{1a}R^{1b}}$, –C(O)O$\mathbf{R^{1c}}$, y heteroarilo;

$\mathbf{R^{1e}}$ se selecciona del grupo integrado por t-butilo, cicloalquilo, y heterociclilo;

$\mathbf{R^{1a}}$ y $\mathbf{R^{1b}}$ se toman en conjunto con el nitrógeno al cual están unidos para formar piperacinilo o morfolinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes escogidos de manera independiente entre C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, –C(O)O$\mathbf{R^{1c}}$, –C(O)$\mathbf{R^{1d}}$, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

$\mathbf{R^{1c}}$ y $\mathbf{R^{1d}}$ se escogen individualmente y por separado del grupo formado por –H (hidrógeno), C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, arilaquilo y heteroarilo;

(b) $\mathbf{R^2}$ se selecciona del grupo integrado por



X, **Y**, **Y**^{1}, e **Y**^{2} se seleccionan de manera individual e independiente entre –CH– o –N–, donde **X** y **Y** no son ambos –CH–, y **X**, **Y**^{1}, e **Y**^{2} no son todos –CH–;

Z es O (oxígeno) o S (azufre);

V y **W** se seleccionan de manera individual e independiente entre –C**R**^{2k}– o –N–, donde **V** y **W** no son ambos –C**R**^{2k}–;

n es 1, 2 ó 3;

R^{2j} y **R**^{2k} se seleccionan de manera individual e independiente del grupo conformado por H, halo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido; o **R**^{2j} y **R**^{2k} juntos forman un anillo arilo opcionalmente sustituido por 1-3 **R**^{2g};

R^{2a}, **R**^{2e} y **R**^{2g} se seleccionan de manera individual e independiente del grupo integrado por halo, –C(O)O**R**^{1c}, –C(O)N**R'R"**, –N**R'R"**, –NHC(O)N**R'R"**, –NHC(O)O**R**^{1c}, –NHS(O)$_2$**R**^{1c}, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada **R**^{2c} se escoge de manera independiente del grupo integrado por halo, –C(O)O**R**^{1c}, –C(O)N**R'R"**, –N**R'R"**, –NHC(O)N**R'R"**, –NHC(O)O**R**^{1c}, –NHS(O)$_2$**R**^{1c}, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, arilalquilo, fracción policíclica, arilo, y heteroarilo, y cada C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, arilalquilo, fracción policíclica, arilo, y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más **R**^{12};

cada **R**^{12} se seleciona de manera independiente del grupo integrado por C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, heteroarilo, arilalquilo, arilo, –F

(fluoro), –Cl (cloro), –CN, $–CF_3$, $–OCF_3$, –C(O)N**R'R"** y –N**R'R"**, y en donde cada C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, heteroarilo, arilalquilo, y arilo se sustituye opcionalmente con uno o más $\mathbf{R^{12a}}$;

cada $\mathbf{R^{12a}}$ se selecciona de manera independiente del grupo formado por –F, –Cl, $–CF_3$, $–OCF_3$, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, y arilo;

cada N**R'R"** se selecciona por separado, en donde **R'** y **R"** se seleccionan de manera independiente del grupo integrado por –H (hidrógeno), halo, –C(O)N**R'R"**, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o **R'** y **R"** se toman en conjunto con el nitrógeno al cual están unidos para formar heterociclilo;

$\mathbf{R^{2b}}$, $\mathbf{R^{2d}}$ y $\mathbf{R^{2f}}$ se seleccionan de manera independiente del grupo conformado por C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilalquilo, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

$\mathbf{R^{2h}}$ se selecciona del grupo integrado por propilo, butilo y fenilo;

$\mathbf{R^{i}}$ es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro;

(c) $\mathbf{R^3}$ es –OH, $–NHS(O)_2\mathbf{R^{3a}}$, $–NHS(O)_2O\mathbf{R^{3a}}$ o $–NHS(O)_2N\mathbf{R^{3b}}\mathbf{R^{3c}}$;

donde $\mathbf{R^{3a}}$ se selecciona del grupo integrado por C_{1-6} alquilo, $–(CH_2)_qC_{3-7}$cicloalquilo, $–(CH_2)_qC_{6\ o\ 10}$ arilo, y un heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo integrado por halo, ciano, nitro, hidroxi, –COOH, $–(CH_2)_tC_{3-7}$cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, y C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro;

$\mathbf{R^{3b}}$ y $\mathbf{R^{3c}}$ son, cada uno por separado, un átomo de hidrógeno, o se seleccionan por separado del grupo conformado por C_{1-6} alquilo, $–(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, y $C_{6\ ó\ 10}$ arilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo integrado por halo, ciano, nitro, hidroxi, $–(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6}alquilo, fenilo, C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoro, y C_{1-6} alcoxi sustituido con hasta 5 fluoro;

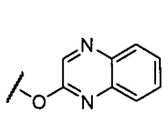
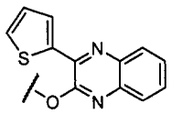
o $\mathbf{R^{3b}}$ y $\mathbf{R^{3c}}$ se toman en conjunto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo heterocíclico de entre tres y seis miembros enlazado a la

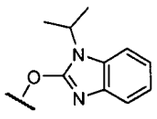
estructura de partida mediante un nitrógeno, y donde el anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo integrado por halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, y fenilo;

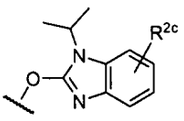
cada **t** es, de manera independiente, 0, 1 ó 2;

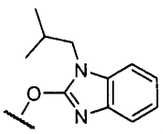
cada **q** es, de manera independiente, 0, 1 ó 2;

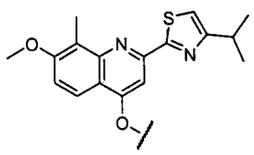
(d) todo enlace trazado con una línea discontinua y continua representa un enlace seleccionado del grupo conformado por un enlace sencillo y un enlace doble;

(e) si $\mathbf{R^2}$ es  o  , entonces $\mathbf{R^1}$ no es fenilo;

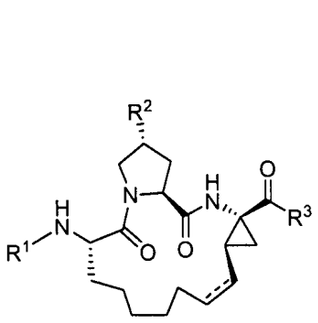
(f) si $\mathbf{R^2}$ es  , entonces $\mathbf{R^1}$ no es –C(O)O-t-butilo, fenilo o fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por fluoro, cloro and $-CF_3$;

(g) si $\mathbf{R^2}$ es  y $\mathbf{R^{2c}}$ es –F o metilo, entonces $\mathbf{R^1}$ no es –C(O)O-t-butilo o fenilo;

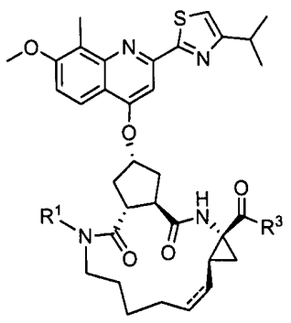
(h) si $\mathbf{R^2}$ es  , entonces $\mathbf{R^1}$ no es –C(O)O-t-butilo o fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo conformado por fluoro y $-CF_3$; y

(i) si $\mathbf{R^2}$ es  , entonces $\mathbf{R^1}$ no es –C(O)O-t-butilo, benzoxacilo, t-butiltiacilo, fenilo o fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo integrado por fluoro, cloro, metilo, $-CF_3$ y $-OCF_3$.

2. El compuesto de la reivindicación 1 con la siguiente estructura:



(Ia) o



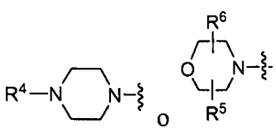
(XIIa).

3. El compuesto de las reivindicaciones 1 ó 2, donde $\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo integrado por –C(O)O-$\mathbf{R^{1e}}$, heteroarilo opcionalmente sustituido, y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente e individual del grupo integrado por C_{1-6} alquilo, fluoro, amino, $-CF_3$, $-OCF_3$, –C(O)N$\mathbf{R^{1a}R^{1b}}$, –NHC(O)N$\mathbf{R^{1a}R^{1b}}$, –C(O)OH, y oxazolilo.

4. El compuesto de la reivindicación 3, donde $\mathbf{R^{1a}}$ y $\mathbf{R^{1b}}$ se toman en conjunto con el nitrógeno al cual están unidos para formar piperacinilo o morfolinilo enlazados a la estructura de partida mediante un nitrógeno , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, –C(O)O$\mathbf{R^{1c}}$, –C(O)$\mathbf{R^{1d}}$, hidroxi-C_{1-6} alquilo, amino-C_{1-6} alquilo, aril-C_{1-6} alquilo, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo; y $\mathbf{R^{1c}}$ y $\mathbf{R^{1d}}$ son seleccionados de manera independiente del grupo integrado por –H (hidrógeno), C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo.

5. El compuesto de las reivindicaciones 1 ó 2, donde $\mathbf{R^1}$ es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo integrado por –C(O)N$\mathbf{R^{1a}R^{1b}}$ y –NHC(O)N$\mathbf{R^{1a}R^{1b}}$, y $\mathbf{R^{1a}}$ y $\mathbf{R^{1b}}$ se toman en conjunto con el nitrógeno al cual están unidos para formar piperacinilo o morfolinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con C_{1-6} alquilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, amino-C_{1-6} alquilo, aril-C_{1-6} alquilo, –C(O)O$\mathbf{R^{1c}}$, –C(O)$\mathbf{R^{1d}}$, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo.

6. El compuesto de la reivindicación 5, donde $\mathbf{R^{1a}}$ y $\mathbf{R^{1b}}$ se toman en conjunto con el nitrógeno al cual están unidos para formar:

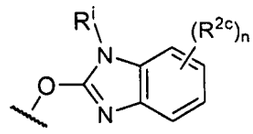
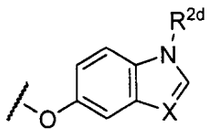
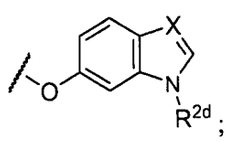


, donde

$\mathbf{R^4}$ se selecciona del grupo integrado por –H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con una o más aminas, arilos o hidroxis, arilo opcionalmente sustituido con C_{1-4} alquilo, $-CF_3$, o $-OCF_3$, y –C(O)$\mathbf{R^{4a}}$, donde $\mathbf{R^{4a}}$ se selecciona del grupo integrado por C_{1-4} alcoxi, C_{3-7} cicloalquilo y arilo; y

$\mathbf{R^5}$ y $\mathbf{R^6}$ son de manera independiente –H o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con fenilo.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde:

$\mathbf{R^2}$ se selecciona del grupo integrado por  ,  y  ;

cada $\mathbf{R^{2c}}$ se selecciona de manera independiente del grupo integrado por $-CF_3$, –Br, –Cl,, –C(O)OH, –C(O)N**R'R"**, –N**R'R"**, –NHC(O)N**R'R"**, –NHC(O)O$\mathbf{R^{1c}}$, $-NHS(O)_2\mathbf{R^{1c}}$, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, fracción policíclica, fenilo, y heteroarilo, dichos C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, fracción policíclica, arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente y en forma individual con uno o más $\mathbf{R^{12}}$;

cada $\mathbf{R^{12}}$ se selecciona de manera independiente del grupo integrado por C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, piridinilo, fenilalquilo, fenilo, –F (fluoro), –Cl (cloro), –CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, –C(O)N**R'R"**, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, C_{3-7} cicloalquilo-alquilo, donde dichos C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, piridinilo, fenilalquilo, fenilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, se sustituyen opcionalmente con uno o más $\mathbf{R^{12a}}$;

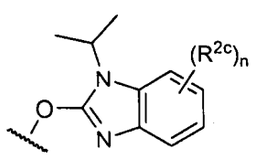
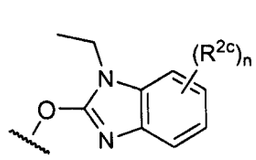
cada N**R'R"** se selecciona por separado, donde **R'** and **R"** se seleccionan de manera independiente del grupo integrado por –H (hidrógeno), –F, –Cl,, –C(O)N**R'R"**, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, fenilo, fenilalquilo, y heteroarilo;

cada $\mathbf{R^{12a}}$ se selecciona de manera independiente del grupo conformado por –F, –Cl, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{3-7} cicloalquilo, y arilo;

$\mathbf{R^{2d}}$ se selecciona del grupo integrado por C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{3-7} cicloalquilo, arilalquilo, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

$\mathbf{R^i}$ es etilo o i-propilo.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1- 6, donde:

$\mathbf{R^2}$ es  o  ;

cada $\mathbf{R^{2c}}$ se selecciona de manera independiente del grupo integrado por $-CF_3$, –Br, –Cl,, –C(O)OH, –C(O)N**R'R"**, –N**R'R"**, –NHC(O)N**R'R"**, –NHC(O)O$\mathbf{R^{1c}}$, –NHS(O)$_2\mathbf{R^{1c}}$, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, fracción policíclica, fenilo, y heteroarilo, dichos C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, fracción policíclica, arilo, y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o más $\mathbf{R^{12}}$;

cada $\mathbf{R^{12}}$ se selecciona de manera independiente del grupo integrado por C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, piridinilo, fenilalquilo, fenilo, –F (fluoro), –Cl (cloro), –CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, –C(O)N**R'R"**, **morfolinilo**, pirrolidinilo, piridina, C_{3-7} cicloalquil-alquilo, en donde dichos C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, piridinilo, fenialquilo, fenilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piridina se sustituyen cada uno opcionalmente con uno o más $\mathbf{R^{12a}}$;

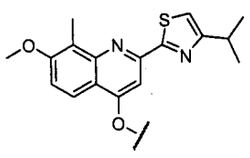
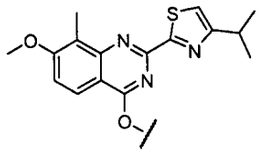
cada N**R'R"** se selecciona por separado, en donde **R'** y **R"** se seleccionan de manera independiente del grupo integrado por –H (hidrógeno), –F, –Cl,, –C(O)N**R'R"**, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, fenilo, fenialquilo, y heteroarilo;

cada $\mathbf{R^{12a}}$ se selecciona de manera independiente del grupo conformado por –F, –Cl, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{3-7} cicloalquilo, y arilo.

9. El compuesto de la reivindicación 8, donde $\mathbf{R^1}$ es arilo, –C(O)O$\mathbf{R^{1c}}$, o heteroarilo opcionalmente sustituido; y $\mathbf{R^3}$ es –NHS(O)$_2\mathbf{R^{3a}}$ o –NHS(O)$_2$N$\mathbf{R^{3b}R^{3c}}$; donde $\mathbf{R^{3a}}$ se selecciona del grupo integrado por C_{1-6} alquilo y $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con C_{1-6} alquilo.

10. El compuesto de las reivindicaciones 1 ó 2, donde

$\mathbf{R^1}$ es arilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo integrado por halo, amino, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, –COOH, –C(O)N$\mathbf{R^{1a}R^{1b}}$, –NHC(O)N$\mathbf{R^{1a}R^{1b}}$ y heteroarilo;

$\mathbf{R^2}$ es  o  ; y

$\mathbf{R^3}$ es –OH, –NHS(O)$_2\mathbf{R^{3a}}$, –NHS(O)$_2$O$\mathbf{R^{3a}}$ o –NHS(O)$_2$N$\mathbf{R^{3b}R^{3c}}$; donde $\mathbf{R^{3a}}$ se selecciona del grupo conformado por C_{1-6} alquilo y $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con C_{1-6} alquilo.

11. El compuesto de la reivindicación 10, donde:

$\mathbf{R^1}$ es arilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo integrado por –C(O)N$\mathbf{R^{1a}R^{1b}}$ y –NHC(O)N$\mathbf{R^{1a}R^{1b}}$;

$\mathbf{R^{1a}}$ y $\mathbf{R^{1b}}$ se toman en conjunto con el nitrógeno al que están unidos para formar piperacinilo o morfolinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o

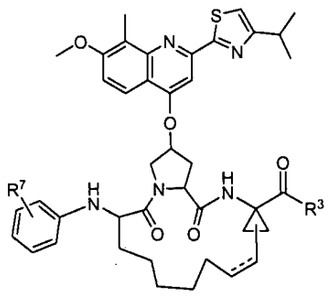
más sustituyentes seleccionados de manera independiente de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)OR^{1c}$, $-C(O)R^{1d}$, hidroxi-C_{1-6} alqulo, amino-C_{1-6} alquilo, aril-C_{1-6} alquilo, arilo opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoro, y heteroarilo; y

R^{1c} y R^{1d} se seleccionan por separado del grupo integrado por –H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo.

12. El compuesto de la reivindicación 10, donde R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo integrado por $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$ y heteroarilo; y R^3 es $-NHS(O)_2R^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$, donde R^{3a} es C_{3-7}cicloalquilo sustituido opcionalmente con metilo, y R^{3b} y R^{3c} son metilo.

13. El compuesto de la reivindicación 10, el cual se selecciona del grupo integrado por los compuestos 101-129, 601-602, 901, 1001-1002, y 1733.

14. Un compuesto con la estructura de la Fórmula **IIa-1**:



(IIa-1)

o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

(a) R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$, $-NHS(O)_2OR^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$;

donde R^{3a} se selecciona del grupo integrado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, $-(CH_2)_qC_{6\text{ ó }10}$ arilo, y un heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo integrado por halo, ciano, nitro, hidroxi, –COOH, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente con hasta 5 fluoro, y C_{1-6} alcoxi sustituido opcionalmente con hasta 5 fluoro;

R^{3b} y R^{3c} son, por separado, un átomo de hidrógeno, o se seleccionan por separado del grupo integrado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, y $C_{6\text{ ó }10}$ arilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo integrado por halo, ciano, nitro, hidroxi, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, fenilo, C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoro, y C_{1-6} alcoxi sustituido con hasta 5 fluoro;

o $\mathbf{R^{3b}}$ y $\mathbf{R^{3c}}$ se toman en conjunto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo heterocíclico de entre tres y seis miembros, enlazados a la estructura de partida mediante un nitrógeno, y el anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo integrado por halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, y fenilo;

cada **t** es, de manera independiente, 0, 1 ó 2;

cada **q** es, de manera independiente, 0, 1 ó 2;

(b) $\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo integrado por $-NH_2$, $-NH_2 \cdot HCl$, $-COOH$, $-C(O)N\mathbf{R^{1a}R^{1b}}$, $-NHC(O)N\mathbf{R^{1a}R^{1b}}$ y heteroarilo con entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente entre N u O;

$\mathbf{R^{1a}}$ y $\mathbf{R^{1b}}$ se toman en conjunto con el nitrógeno al cual están unidos para formar piperacinilo o morfolinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente entre C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)O\mathbf{R^{1c}}$, $-C(O)\mathbf{R^{1d}}$, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

$\mathbf{R^{1c}}$ y $\mathbf{R^{1d}}$ se seleccionan por separado del grupo integrado por H (hidrógeno), C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo; y

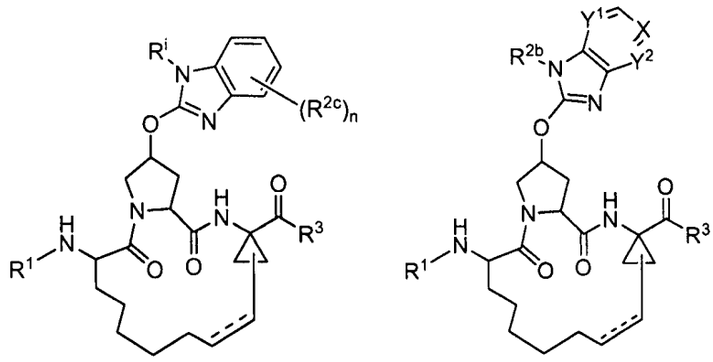
(c) todo enlace trazado con una línea discontinua y continua representa un enlace seleccionado del grupo conformado por un enlace sencillo y un enlace doble.

15. El compuesto de la reivindicación 14, donde:

$\mathbf{R^3}$ es $-OH$, $-NHS(O)_2\mathbf{R^{3a}}$, $-NHS(O)_2O\mathbf{R^{3a}}$ o $-NHS(O)_2N\mathbf{R^{3b}R^{3c}}$, donde $\mathbf{R^{3a}}$ es C_{3-7} cicloalquilo sustituido opcionalmente con metilo, y $\mathbf{R^{3b}}$ y $\mathbf{R^{3c}}$ son metilo; y

$\mathbf{R^7}$ se selecciona del grupo integrado por $-NH_2$, $-NH_2 \cdot HCl$, $-COOH$, $-C(O)N\mathbf{R^{1a}R^{1b}}$, $-NHC(O)N\mathbf{R^{1a}R^{1b}}$ y heteroarilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente entre N u O, donde $\mathbf{R^{1a}}$ y $\mathbf{R^{1b}}$ se toman en conjunto con el nitrógeno al cual están unidos para formar piperacinilo o morfolinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente entre C_{1-6} alquilo, $-C(O)O\mathbf{R^{1c}}$, $-C(O)\mathbf{R^{1d}}$, hidroxi-C_{1-6} alquilo, amino-C_{1-6} alquilo, aril-C_{1-6} alquilo, fenilo sustituido opcionalmente con C_{1-6} alquilo o $-CF_3$, y heteroarilo.

16. Un compuesto con la estructura de las fórmulas III o IV



(III) o (IV)

o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

(a) $\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo integrado por $-C(O)O\mathbf{R^{1e}}$, heteroarilo opcionalmente sustituido, y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo integrado por halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)N\mathbf{R^{1a}R^{1b}}$, $-NHC(O)N\mathbf{R^{1a}R^{1b}}$, $-C(O)O\mathbf{R^{1c}}$, y heteroarilo;

$\mathbf{R^{1e}}$ se selecciona del grupo integrado por t-butilo, cicloalquilo, y heterociclilo;

$\mathbf{R^{1a}}$ y $\mathbf{R^{1b}}$ se toman en conjunto con el nitrógeno al cual están unidos para formar piperacinilo o morfolinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente entre C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)O\mathbf{R^{1c}}$, $-C(O)\mathbf{R^{1d}}$, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

$\mathbf{R^{1c}}$ y $\mathbf{R^{1d}}$ se seleccionan por separado del grupo integrado por –H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo;

(b) **X**, **Y**, $\mathbf{Y^1}$, e $\mathbf{Y^2}$ se seleccionan de manera independiente entre –CH– o –N–, donde **X** e **Y** no son ambos –CH–, y **X**, $\mathbf{Y^1}$, e $\mathbf{Y^2}$ no son todos –CH–;

(c) $\mathbf{R^{2b}}$ se selecciona del grupo integrado por C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilalquilo, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

(d) cada $\mathbf{R^{2c}}$ se selecciona de manera independiente del grupo integrado por halo, $-C(O)O\mathbf{R^{1c}}$, $-C(O)N\mathbf{R'R''}$, $-N\mathbf{R'R''}$, $-NHC(O)N\mathbf{R'R''}$, $-NHC(O)O\mathbf{R^{1c}}$, $-NHS(O)_2\mathbf{R^{1c}}$, C_{2-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, arilalquilo, fracción policíclica, arilo, and heteroarilo, dichos C_{2-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7}

cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, arilalquilo, fracción policíclica, arilo, y heteroarilo se sustituyen de manera opcional con uno o más $\mathbf{R^{12}}$;

cada $\mathbf{R^{12}}$ se selecciona de manera independiente del grupo integrado por C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, heteroarilo, arilalquilo, arilo, –F (fluoro), –Cl (cloro), –CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, –C(O)N**R'R"** y –N**R'R"**, y dichos C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, heteroarilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, y arilo se sustituyen de manera opcional con uno o más $\mathbf{R^{12a}}$;

cada $\mathbf{R^{12a}}$ se selecciona de manera independiente del grupo integrado por –F, –Cl, $-CF_3$, $-OCF_3$, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{3-7} cicloalquilo, y arilo;

cada N**R'R"** se selecciona por separado, donde **R'** y **R"** se seleccionan de manera independiente del grupo integrado por –H (hidrógeno), halo, –C(O)N**R'R"**, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o **R'** y **R"** se toman en conjunto con el nitrógeno al cual están unidos para formar heterociclilo;

(e) $\mathbf{R^i}$ es C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente con hasta 5 fluoro;

(f) $\mathbf{R^3}$ es –OH, $-NHS(O)_2\mathbf{R^{3a}}$, $-NHS(O)_2O\mathbf{R^{3a}}$ o $-NHS(O)_2N\mathbf{R^{3b}R^{3c}}$; donde $\mathbf{R^{3a}}$ se selecciona del grupo integrado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, $-(CH_2)_qC_{6\text{ ó }10}$ arilo, y un heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, –COOH, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente con hasta 5 fluoro, y C_{1-6} alcoxi sustituido opcionalmente con hasta 5 fluoro;

donde $\mathbf{R^{3b}}$ y $\mathbf{R^{3c}}$ son, por separado, un átomo de hidrógeno, o se seleccionan por separado del grupo integrado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, y $C_{6\text{ ó }10}$ arilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo integrado por halo, ciano, nitro, hidroxi, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, fenilo, C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoro, y C_{1-6} alcoxi sustituido con hasta 5 fluoro;

o $\mathbf{R^{3b}}$ y $\mathbf{R^{3c}}$ se toman en conjunto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo heterocíclico de entre tres y seis miembros enlazados a la estructura de partida mediante un nitrógeno, y el anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera

independiente del grupo integrado por halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, y fenilo;

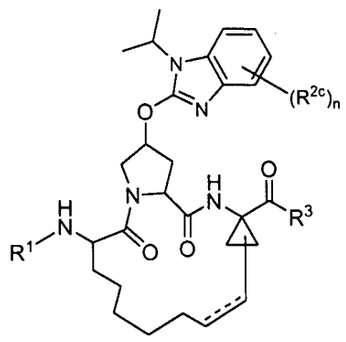
cada **t** es, de manera independiente, 0, 1 or 2;

cada **q** es, de manera independiente, 0, 1 or 2;

(g) **n** es 1, 2 ó 3; y

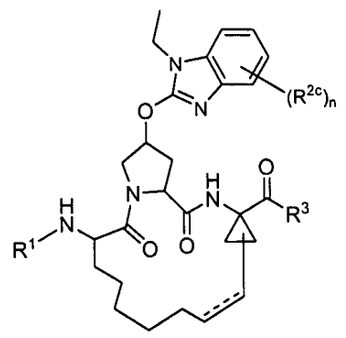
(h) todo enlace trazado con una línea discontinua y continua representa un enlace seleccionado del grupo conformado por un enlace sencillo y un enlace doble.

17. El compuesto de la reivindicación 16 con la estructura de las siguientes fórmulas:



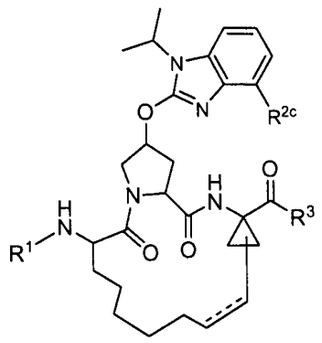
(IIIa)

o



(IIIb)

18. El compuesto de la reivindicación 17, en donde el compuesto tiene la estructura de la fórmula (**IIIa-1**):



(IIIa-1)

19. El compuesto de la reivindicación 17, donde cada $\mathbf{R^{2c}}$ se selecciona de manera independiente del grupo integrado por $-CF_3$, –Br (bromo), –Cl (cloro), –C(O)OH, –C(O)N**R'R"**, –N**R'R"**, –NHC(O)N**R'R"**, $-NHC(O)OR^{1c}$, $-NHS(O)_2R^{1c}$, C_{2-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, fracción policíclica, fenilo, y heteroarilo, dichos C_{2-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, fracción policíclica, arilo, y heteroarilo se sustituyen de manera opcional con uno o más $\mathbf{R^{12}}$;

cada $\mathbf{R^{12}}$ se selecciona de manera independiente del grupo integrado por C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, piridinilo, fenialquilo, fenilo, –F (fluoro), –Cl

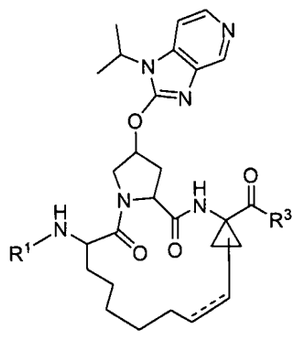
(cloro), –CN, $–CF_3$, $–OCF_3$, –C(O)N**R'R"** y morfolinilo, pirrolidinilo, piridina, C_{3-7} cicloalquil-alquilo, en donde dichos C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, piridinilo, fenialquilo, fenilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piridina se sustituyen de manera opcional con uno o más $\mathbf{R^{12a}}$;

cada $\mathbf{R^{12a}}$ se selecciona de manera independiente del grupo integrado por –F, –Cl, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{3-7} cicloalquilo, y arilo;

cada N**R'R"** se selecciona por separado, donde **R'** y **R"** se seleccionan de manera independiente del grupo conformado por –H (hidrógeno), –F, –Cl, –C(O)N**R'R"**, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, fenilo, fenialquilo y heteroarilo; o **R'** y **R"** se toman en conjunto con el nitrógeno al cual están unidos para formar heterociclilo;

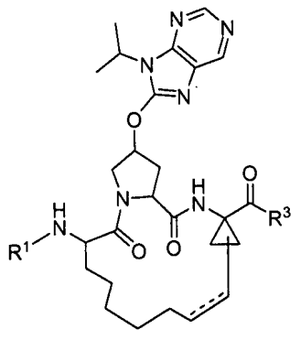
20. El compuesto de la reivindicación 16 seleccionado del grupo integrado por los compuestos 201-204, 210-293, 1201-1222, 1401-1436, 1701-1732, y 1734-1780.

21. El compuesto de la reivindicación 16 con una de las siguientes fórmulas:



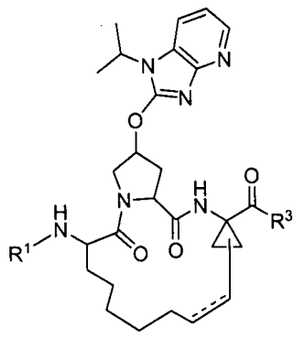
(IVa)

,



(IVb)

, o



(IVc)

22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 16 - 19 y 21, donde:

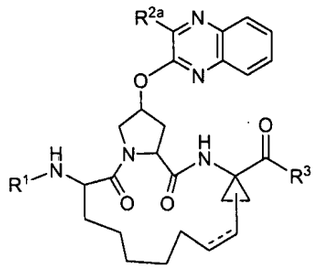
R^1 se selecciona del grupo integrado por –C(O)O-t-butilo y fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo conformado por halo, amino, C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente con hasta 5

fluoro, C_{1-6} alcoxi sustituido opcionalmente con hasta 5 fluoro, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-C(O)OR^{1c}$, y heteroarilo; y

R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$, donde R^{3a} es C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con metilo, y R^{3b} y R^{3c} son metilo.

23. El compuesto de la reivindicación 22 se selecciona del grupo integrado por los compuestos 209 y 501-504.

24. Un compuesto con la estructura de la Fórmula (V):



(V)

o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

(a) R^1 se selecciona del grupo integrado por $-C(O)OR^{1e}$, heteroarilo opcionalmente sustituido, y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo integrado por halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-C(O)OR^{1c}$, y heteroarilo;

R^{1e} se selecciona del grupo conformado por t-butilo, cicloalquilo, y heterociclilo;

R^{1a} y R^{1b} se toman en conjunto con el nitrógeno al cual están unidos para formar piperacinilo o morfolinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente entre C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)OR^{1c}$, $-C(O)R^{1d}$, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{1c} y R^{1d} se seleccionan por separado del grupo conformaro por –H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo;

(b) R^{2a} se selecciona del grupo integrado por –H, $-C(O)OR^{1c}$, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

(c) R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$, $-NHS(O)_2OR^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$; donde R^{3a} se selecciona del grupo integrado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, $-(CH_2)_qC_{6\,6}$

$_{10}$ arilo, y un heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo integrado por halo, ciano, nitro, hidroxi, –COOH, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, y C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro;

donde $\mathbf{R^{3b}}$ y $\mathbf{R^{3c}}$ son, cada uno por separado, un átomo de hidrógeno, o se seleccionan por separado del grupo integrado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, y $C_{6 ó 10}$ arilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, fenilo, C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoro, y C_{1-6} alcoxi sustituido con hasta 5 fluoro;

o $\mathbf{R^{3b}}$ and $\mathbf{R^{3c}}$ se toman en conjunto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo heterocíclico de entre tres y seis miembros, enlazados a la estructura de partida mediante un nitrógeno, y el anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo integrado por halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, y fenilo;

cada **t** es, de manera independiente, 0, 1 ó 2;

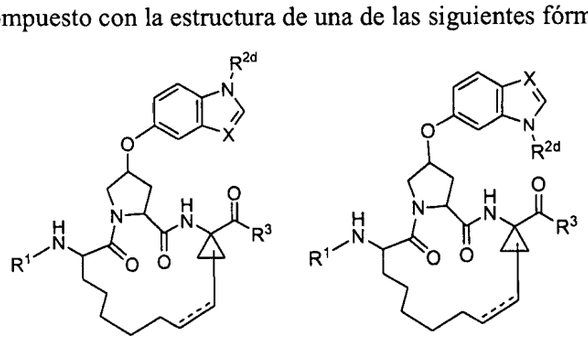
cada **q** es, de manera independiente, 0, 1 ó 2; y

(d) todo enlace trazado con una línea discontinua y continua representa un enlace seleccionado del grupo integrado por un enlace sencillo y un enlace doble.

25. El compuesto de la reivindicación 24 seleccionado del grupo integrado por los compuestos 301-312.

26. El compuesto de la reivindicación 24, donde $\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo integrado por –C(O)O-t-butilo, y $\mathbf{R^3}$ es –OH, $-NHS(O)_2\mathbf{R^{3a}}$ o $-NHS(O)_2N\mathbf{R^{3b}R^{3c}}$, y $\mathbf{R^{3a}}$ es C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con metilo, y $\mathbf{R^{3b}}$ y $\mathbf{R^{3c}}$ son metilo.

27. Un compuesto con la estructura de una de las siguientes fórmulas:



(VI-1) o (VI-2) ,

o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

(a) R^1 se selecciona del grupo integrado por $-C(O)OR^{1e}$, heteroarilo opcionalmente sustituido, y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo conformado por halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-C(O)OR^{1c}$, y heteroarilo;

R^{1e} se selecciona del grupo integrado por t-butilo, cicloalquilo, y heterociclilo;

R^{1a} y R^{1b} se toman en conjunto con el nitrógeno al cual están unidos para formar piperacinilo o morfolinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)OR^{1c}$, $-C(O)R^{1d}$, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{1c} y R^{1d} se seleccionan por separado y de manera individual del grupo conformado por –H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo;

(b) **X** es –N– o –CH–; R^{2d} se selecciona del grupo integrado por C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilalquilo, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

(c) R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$, $-NHS(O)_2OR^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$; donde R^{3a} se selecciona del grupo integrado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, $-(CH_2)_qC_{6\text{ó}10}$ arilo, y un heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo integrado por halo, ciano, nitro, hidroxi, –COOH, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, y C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro;

donde R^{3b} y R^{3c} son, cada uno por separado, un átomo de hidrógeno, o se seleccionan por separado del grupo integrado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, y $C_{6\text{ó}10}$ arilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, fenilo, C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoro, y C_{1-6} alcoxi sustituido con hasta 5 fluoro;

o R^{3b} y R^{3c} se toman en conjunto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo heterocíclico de entre tres y seis miembros, enlazados a la estructura de partida mediante un nitrógeno, y el anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo integrado por halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, y fenilo;

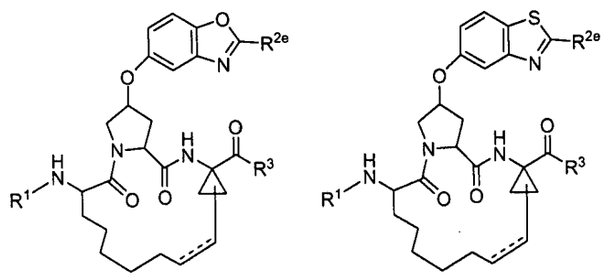
cada **t** es, de manera independiente, 0, 1 ó 2;

cada **q** es, de manera independiente, 0, 1 ó 2; y

(d) todo enlace trazado con una línea discontinua y continua representa un enlace seleccionado del grupo integrado por un enlace sencillo y un enlace doble.

28. El compuesto de la reivindicación 27 seleccionado del grupo integrado por los compuestos 294-299 y 701-702.

29. Un compuesto con la estructura de una de las siguientes fórmulas:



(VIIa) o (VIIb) ,

o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

(a) R^1 se selecciona del grupo integrado por $-C(O)OR^{1e}$, heteroarilo opcionalmente sustituido, y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo integrado por halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-C(O)OR^{1c}$, y heteroarilo;

R^{1e} se selecciona del grupo conformado por t-butilo, cicloalquilo, y heterociclilo;

R^{1a} y R^{1b} se toman en conjunto con el nitrógeno al cual están unidos para formar piperacinilo o morfolinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)OR^{1c}$, $-C(O)R^{1d}$, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{1c} y R^{1d} se seleccionan por separado y de manera individual del grupo integrado por –H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo;

(b) R^{2e} se selecciona del grupo conformado por –H, halo, $-C(O)OR^{1c}$, $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, $-NHC(O)NR'R''$, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y R' y R" se seleccionan de manera independiente del grupo integrado por –H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

(c) R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$, $-NHS(O)_2OR^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$; donde R^{3a} se selecciona del grupo integrado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, $-(CH_2)_qC_{6 \text{ ó } 10}$ arilo, y un heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, –COOH, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, y C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro;

donde R^{3b} y R^{3c} son, cada uno por separado, un átomo de hidrógeno, o se seleccionan por separado del grupo integrado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, y $C_{6 \text{ ó } 10}$ arilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, fenilo, C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoro, y C_{1-6} alcoxi sustituido con hasta 5 fluoro;

o R^{3b} y R^{3c} se toman en conjunto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo heterocíclico de entre tres y seis miembros, enlazados a la estructura de partida mediante un nitrógeno, y el anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo integrado por halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, y fenilo;

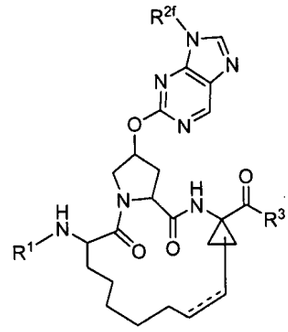
cada t es, de manera independiente, 0, 1 ó 2;

cada q es, de manera independiente, 0, 1 ó 2; y

(d) todo enlace trazado con una línea discontinua y continua representa un enlace seleccionado del grupo integrado por un enlace sencillo y un enlace doble.

30. El compuesto de la reivindicación 29 seleccionado del grupo integrado por los compuestos 1251-1253.

31. Un compuesto con la estructura de la fórmula VIIIa:



(VIIIa)

o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

(a) R^1 se selecciona del grupo conformado por $-C(O)OR^{1e}$, heteroarilo opcionalmente sustituido, y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo integrado por halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-C(O)OR^{1c}$, y heteroarilo;

R^{1e} se selecciona del grupo integrado por t-butilo, cicloalquilo, y heterociclilo;

R^{1a} y R^{1b} se toman en conjunto con el nitrógeno al cual están unidos para formar piperacinilo o morfolinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente entre C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)OR^{1c}$, $-C(O)R^{1d}$, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{1c} y R^{1d} se seleccionan por separado y de manera individual del grupo integrado por –H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo;

(b) R^{2f} se selecciona del grupo conformado por C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilalquilo, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

(c) R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$, $-NHS(O)_2OR^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$; donde R^{3a} se selecciona del grupo integrado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, $-(CH_2)_qC_{6\text{ ó }10}$ arilo, y un heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más

sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, –COOH, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, y C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro;

donde R^{3b} y R^{3c} son, cada uno por separado, un átomo de hidrógeno, o se seleccionan por separado del grupo integrado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, y $C_{6 ó 10}$ arilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo integrado por halo, ciano, nitro, hidroxi, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, fenilo, C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoro, y C_{1-6} alcoxi sustituido con hasta 5 fluoro;

o R^{3b} y R^{3c} se toman en conjunto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo heterocíclico de entre tres y seis miembros, enlazados a la estructura de partida mediante un nitrógeno, y el anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente e individual del grupo integrado por halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, y fenilo;

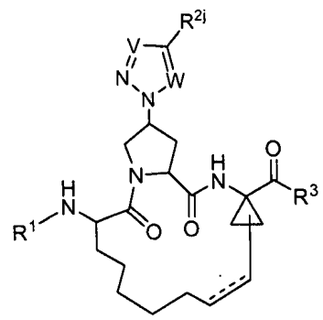
cada t es, de manera independiente, 0, 1 ó 2;

cada q es, de manera independiente, 0, 1 ó 2; y

(d) todo enlace trazado con una línea discontinua y continua representa un enlace seleccionado del grupo integrado por un enlace sencillo y un enlace doble.

32. El compuesto de la reivindicación 31 seleccionado entre el compuesto 505 o el compuesto 506.

33. Un compuesto con la estructura de la Fórmula IX:



(IX)

o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

(a) R^1 se selecciona del grupo integrado por $-C(O)OR^{1e}$, heteroarilo opcionalmente sustituido, y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados de manera independiente del grupo integrado por halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-C(O)OR^{1c}$, y heteroarilo;

R^{1e} se selecciona del grupo conformado por t-butilo, cicloalquilo, y heterociclilo;

R^{1a} and R^{1b} se toman en conjunto con el nitrógeno al cual están unidos para formar piperacinilo o morfolinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)OR^{1c}$, $-C(O)R^{1d}$, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{1c} y R^{1d} se seleccionan de manera individual y por separado del grupo integrado por –H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo;

(b) V y W se seleccionan de manera independiente e individual entre $-CR^{2k}-$ or –N–, donde V y W no son ambos $-CR^{2k}-$;

(c) R^{2j} y R^{2k} se seleccionan de manera independiente e individual del grupo integrado por H, halo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido; o R^{2j} y R^{2k} juntos forman un anillo arilo opcionalmente sustituido por 1-3 R^{2g};

donde R^{2g} se selecciona del grupo integrado por –H, –Br, –Cl, $-C(O)OR^{1c}$, –C(O)NR'R", –NR'R", –NHC(O)NR'R", C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{2-6} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; donde R' y R" se seleccionan de manera independiente del grupo conformado por –H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

(d) R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$, $-NHS(O)_2OR^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$; donde R^{3a} se selecciona del grupo integrado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, $-(CH_2)_qC_{6\text{ ó }10}$ arilo, y un heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, –COOH, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, y C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro;

donde R^{3b} y R^{3c} son, cada uno por separado, un átomo de hidrógeno, o se seleccionan por separado del grupo integrado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, y $C_{6 ó 10}$ arilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, fenilo, C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoro, y C_{1-6} alcoxi sustituido con hasta 5 fluoro;

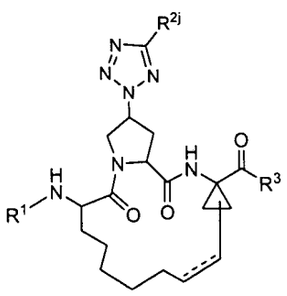
o R^{3b} y R^{3c} se toman en conjunto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo heterocíclico de entre tres y seis miembros, enlazados a la estructura de partida mediante un nitrógeno , y el anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo integrado por halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, y fenilo;

cada t es, de manera independiente, 0, 1 ó 2;

cada q es, de manera independiente, 0, 1 ó 2; y

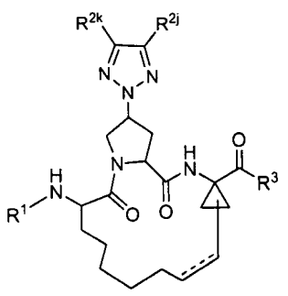
(e) todo enlace trazado con una línea discontinua y continua representa un enlace seleccionado del grupo integrado por un enlace sencillo y un enlace doble.

34. El compuesto de la reivindicación 33 con una fórmula seleccionada del grupo integrado por:



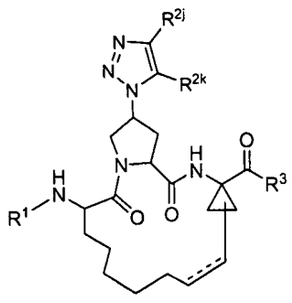
(IXa)

,



(IXb)

y

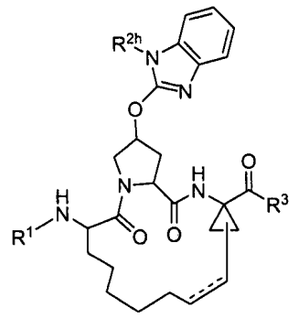


(IXc)

.

35. El compuesto de la reivindicación 34 seleccionado del grupo conformado por los compuestos 801-805 y 1501-1506.

36. Un compuesto con la estructura de la Fórmula (X):



(X)

o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

(a) R^1 se selecciona del grupo integrado por $-C(O)OR^{1e}$, heteroarilo opcionalmente sustituido, y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo conformado por halo, amino, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-C(O)OR^{1c}$, y heteroarilo;

R^{1e} se selecciona del grupo integrado por t-butilo, cicloalquilo, y heterociclilo;

R^{1a} y R^{1b} se toman en conjunto con el nitrógeno al cual están unidos para formar piperacinilo o morfolinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C(O)OR^{1c}$, $-C(O)R^{1d}$, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{1c} y R^{1d} se seleccionan, cada uno por separado, del grupo integrado por –H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo;

(b) R^{2h} se selecciona del grupo conformado por n-propilo, ciclopropilo, n-butilo, t-butilo, 1-*sec*-butilo y fenilo;

(c) R^3 es –OH, $-NHS(O)_2R^{3a}$, $-NHS(O)_2OR^{3a}$ o $-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$; donde R^{3a} se selecciona del grupo integrado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, $-(CH_2)_qC_{6 \text{ ó } 10}$ arilo, y un heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, –COOH, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, y C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro;

donde R^{3b} y R^{3c} son, cada uno por separado, un átomo de hidrógeno, o se seleccionan por separado del grupo integrado por C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_qC_{3-7}$ cicloalquilo, y $C_{6 \text{ ó } 10}$ arilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo conformado por halo, ciano, nitro, hidroxi, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, fenilo, C_{1-6} alquilo sustituido con hasta 5 fluoro, y C_{1-6} alcoxi sustituido con hasta 5 fluoro;

o R^{3b} y R^{3c} se toman en conjunto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo heterocíclico de entre tres y seis miembros, enlazados a la estructura de partida mediante un nitrógeno, y el anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente e individual del grupo integrado por halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, y fenilo;

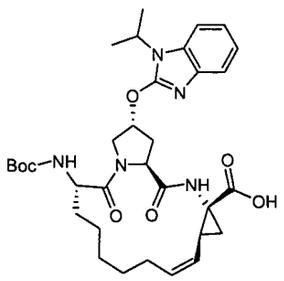
cada t es, de manera independiente, 0, 1 ó 2;

cada q es, de manera independiente, 0, 1 ó 2; y

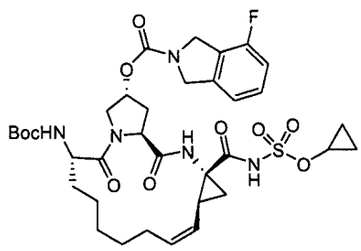
(d) todo enlace trazado con una línea discontinua y continua representa un enlace seleccionado del grupo integrado por un enlace sencillo y un enlace doble.

37. El compuesto de la reivindicación 36 seleccionado del grupo integrado por los compuestos 200 y 205-208.

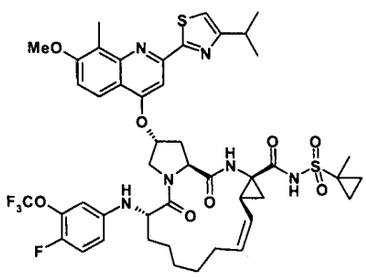
38. Un compuesto seleccionado del grupo conformado por:



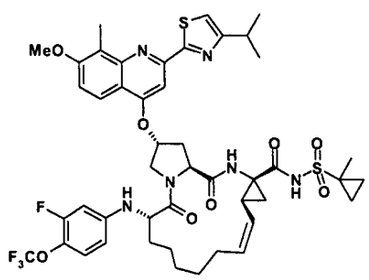
(208),



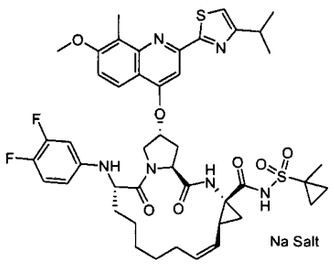
(401),



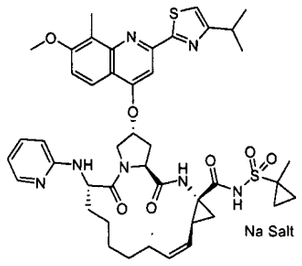
(601),



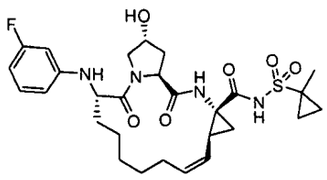
(602),



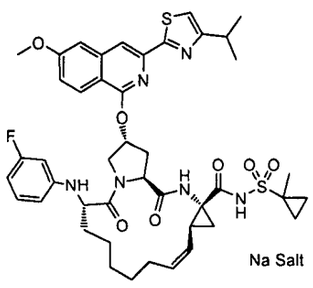
(1001),



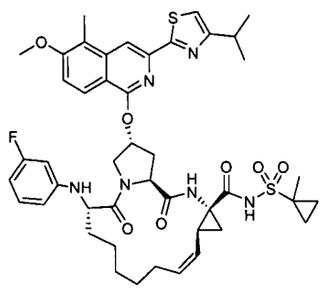
(1002),



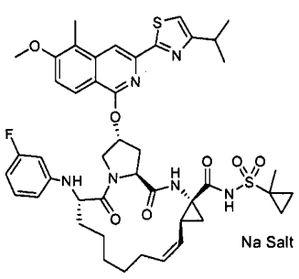
(1003),



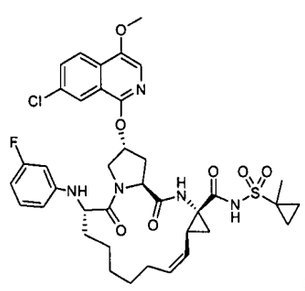
(1004),



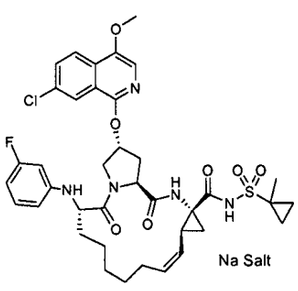
(1005),



(1005S),



(1101) y



(1101S).

39. Una composición farmacéutica que contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-38.

40. Un método para inhibir la actividad de la proteasa NS3/NS4 conforme al cual se pone en contacto una proteasa NS3/NS4 con un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-38 o una composición farmacéutica de la reivindicación 39.

41. El método de la reivindicación 40, conforme al cual el contacto se establece *in vivo*.

42. El método de la reivindicación 41, conforme al cual, además, se identifica un sujeto infectado con el virus de la hepatitis C y se le administra el compuesto en una cantidad efectiva para tratar la infección.

43. El método de la reivindicación 42, conforme al cual, además, se administra al individuo una cantidad efectiva de un análogo nucleósido.

44. El método de la reivindicación 43, donde el análogo nucleósido se selecciona entre ribavirina, levovirina, viramidina, un L-nucleósido, e isatoribina.

45. El método de la reivindicación 42, conforme al cual, además, se administra al individuo una cantidad efectiva de un inhibidor de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana 1.

46. El método de la reivindicación 45, donde el inhibidor de la proteasa es ritonavir.

47. El método de la reivindicación 42, conforme al cual, además, se administra al individuo una cantidad efectiva de un inhibidor de la ARN polimerasa dependiente de NS5B ARN.

48. El método de la reivindicación 42, conforme al cual, además, se administra al individuo una cantidad efectiva de gamma interferón (IFN-γ).

49. El método de la reivindicación 48, en el que se administra el IFN-γ por vía subcutánea en una cantidad que oscila entre aproximadamente 10 μg y 300 μg.

50. El método de la reivindicación 42, conforme al cual, además, se administra al individuo una cantidad efectiva de alfa interferón (IFN-α).

51. El método de la reivindicación 50, donde el IFN-α es IFN-α mono polietilenglicolado de concenso administrado a intervalos de dosificación de cada 8 días hasta cada 14 días.

52. El método de la reivindicación 50, donde el IFN-α es IFN-α mono polietilenglicolado de concenso administrado a intervalos de una dosis cada 7 días.

53. El método de la reivindicación 50, donde el IFN-α es INFERGEN IFN-α de concenso.

54. El método de la reivindicación 42, conforme al cual, además, se administra una cantidad efectiva de un agente seleccionado entre 3'-azidotimidina, 2',3'-dideoxiinosina, 2',3'-dideoxicitidina, 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxitimidina (estavudina), combivir, abacavir, adefovir dipoxil, cidofovir, y un inhibidor de la inosina monofosfato dehidrogenasa.

55. El método de la reivindicación 42, en el que se logra una respuesta viral continua.

56. El método de la reivindicación 40, conforme al cual el contacto se establece *ex vivo*.

57. Un método para tratar la fibrosis hepática en un individuo, conforme al cual se administra al individuo en cuestión una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-38 o una composición farmacéutica de la reivindicación 39.

58. El método de la reivindicación 57, conforme al cual, además, se admnistra al individuo una cantidad efectiva de un análogo nucléosido.

59. El método de la reivindicación 58, donde el análogo nucleósido se selecciona entre ribavirina, levovirina, viramidina, un L-nucleósido, e isatoribina.

60. El método de la reivindicación 57, conforme al cual, además, se administra al individuo una cantidad efectiva de un inhibidor de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana 1.

61. El método de la reivindicación 60, donde el inhibidor de la proteasa es ritonavir.

62. El método de la reivindicación 57, conforme al cual, además, se administra al individuo una cantidad efectiva de un inhibidor de la ARN polimerasa ARN dependiente de NS5B.

63. El método de la reivindicación 57, conforme al cual, además, se administra al individuo una cantidad efectiva de gamma interferón (IFN-γ).

64. El método de la reivindicación 63, en el que se administra el IFN-γ por vía subcutánea en una cantidad que oscila entre aproximadamente 10 μg y 300 μg.

65. El método de la reivindicación 57, conforme al cual, además, se administra al individuo una cantidad efectiva de alfa interferón (IFN-α).

66. El método de la reivindicación 65, donde el IFN-α es IFN-α mono polietilenglicolado de concenso administrado a intervalos de dosificación de cada 8 días hasta cada 14 días.

67. El método de la reivindicación 65, donde el IFN-α es IFN-α mono polietilenglicolado de concenso administrado a intervalos de una dosis cada 7 días.

68. El método de la reivindicación 65, donde el IFN-α es INFERGEN IFN-α de concenso.

69. El método de la reivindicación 57, conforme al cual, además, se administra una cantidad efectiva de un agente seleccionado entre 3'-azidotimidina, 2',3'-dideoxiinosina, 2',3'-dideoxicitidina, 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxitimidina (estavudina), combivir, abacavir, adefovir dipoxil, cidofovir, y un inhibidor de la inosina monofosfato dehidrogenasa.

70. Un método para aumentar la función hepática en un individuo infectado con el virus de la hepatitis C, conforme al cual se administra al individuo en cuestión una cantidad efectiva de cualquiera de los compuestos de las reivindicaciones 1-38 o una composición farmacéutica de la reivindicación 39.

71. El método de la reivindicación 70, conforme al cual, además, se administra al individuo una cantidad efectiva de un análogo nucléosido.

72. El método de la reivindicación 71, donde el análogo nucleósido se selecciona entre ribavirina, levovirina, viramidina, un L-nucleósido, e isatoribina.

73. El método de la reivindicación 70, conforme al cual, además, se administra al individuo una cantidad efectiva de un inhibidor de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana 1.

74. El método de la reivindicación 73, donde el inhibidor de la proteasa es ritonavir.

75. El método de la reivindicación 70, conforme al cual, además, se administra al individuo una cantidad efectiva de un inhibidor de la ARN polimerasa ARN dependiente de NS5B.

76. El método de la reivindicación 75, conforme al cual, además, se administra al individuo una cantidad efectiva de gamma interferón (IFN-γ).

77. El método de la reivindicación 76, en el que se administra el IFN-γ por vía subcutánea en una cantidad que oscila entre aproximadamente 10 μg y 300 μg.

78. El método de la reivindicación 70, conforme al cual, además, se administra al individuo una cantidad efectiva de alfa interferón (IFN-α).

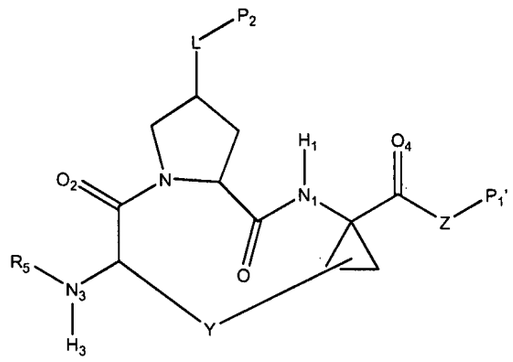
79. El método de la reivindicación 78, donde el IFN-α es IFN-α mono polietilenglicolado de concenso administrado a intervalos de dosificación de cada 8 días hasta cada 14 días.

80. El método de la reivindicación 78, donde el IFN-α es IFN-α mono polietilenglicolado de concenso administrado a intervalos de una dosis cada 7 días.

81. El método de la reivindicación 78, donde el IFN-α es INFERGEN IFN-α de concenso.

82. El método de la reivindicación 70, conforme al cual, además, se administra una cantidad efectiva de un agente seleccionado entre 3'-azidotimidina, 2',3'-dideoxiinosina, 2',3'-dideoxicitidina, 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxitimidina (estavudina), combivir, abacavir, adefovir dipoxil, cidofovir, y un inhibidor de la inosina monofosfato dehidrogenasa.

83. Un compuesto con una concentración de inhibición de 50% (IC_{50}) de la proteasa NS3 salvaje de 20 nM o menos, y con una IC_{50} de una proteasa NS3 mutada en la posición 155 de 200 nM o menos, de fórmula (XI):



(XI)

o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

(a) Z es un grupo configurado para formar un enlace de hidrógeno con una fracción de His57 imidazol de la proteasa NS3, y para formar un enlace de hidrógeno con el hidrógeno y el nitrógeno del grupo amida de esqueleto del aminoácido NS3 en la posición 137;

(b) P_1' es un grupo configurado para formar una interacción no polar con al menos una fracción del bolsillo S1 de la proteasa NS3 seleccionada del grupo integrado por Lys136, Gly137, Ser139, His57, Gly58, Gln41, Ser42, y Phe43;

(g) L es un grupo conector conformado por entre 1 y 5 átomos seleccionados del grupo integrado por carbono, oxígeno, nitrógeno, hidrógeno, y azufre;

(h) P_2 se selecciona del grupo conformado por arilo no sustituido, arilo sustituido, heteroarilo no sustituido, heteroarilo sustituido, heterocíclico no sustituido y heterocíclico sustituido; P_2 está configurado para formar una interacción no polar con al menos una fracción del bolsillo S2 de la proteasa NS3 seleccionada del grupo integrado por Tyr56, Gly58, Ala59, Gly60, Gln41, His57, Val78, Asp79, Gln80 y Asp81, y P_2 está configurado de forma tal que ningún átomo de P_2 establezca una interacción no polar con un átomo de cadena lateral épsilon, zeta o eta del aminoácido en la posición155;

(i) R^5 se selecciona del grupo integrado por H, $C(O)NR^6R^7$ y $C(O)OR^8$;

(j) R^6 y R^7 son cada uno y de manera independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo o fenilo, dicho fenilo es opcionalmente sustituido por hasta 3 halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^6 y R^7 se toman en conjunto con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, o morfolinilo;

(k) R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son opcionalmente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}

alcoxi, o fenilo; o R^8 es $C_{6\ ó\ 10}$ arilo opcionalmente sustituido por hasta 3 halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxi-C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^8 es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 grupos fluoro; o R^8 es un anillo tetrahidrofurano unido en las posiciones C_3 ó C_4 del anillo tetrahidrofurano; o R^8 es un anillo tetrapiranilo unido en la posición C_4 del anillo tetrapiranilo;

(l) Y es una cadena C_{5-7} saturada o no satudarada que puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, S, o NR^9R^{10}; y

(m) R^9 y R^{10} son cada uno de manera independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} cicloalquil-alquilo, o fenilo sustituido o no sustituido; o R^9 y R^{10} se toman en conjunto con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, o morfolinilo.

INHIBIDORES CÍCLICO PÉPTIDO DE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

RESUEMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVNECIÓN.

Las realizaciones ofrecen compuestos de las formulas generales I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, y XII, así como también composiciones, inclusive farmacéuticas, que incluyen un compuesto objeto. Además, las realizaciones ofrecen métodos de tratamiento, inclusive métodos para tratar una infección del virus de la hepatitis C y métodos para tratar fibrosis hepática, conforme a los cuales, por lo general, se administra a un individuo que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto objeto o de una composición objeto de la invención.

SECTOR: péptidos que tienen hasta cuatro aminoácidos en una secuencia completamente definida, particularmente tripéptidos; y derivados de los mismos. Compuestos heterocíclicos que contienen más de un sistema de dos o más heteroanillos relevantes condensados entre ellos o condensados con un sistema de anillo carbocíclico común; que no corresponden a compuestos heterocíclicos que contengan sistemas de anillo de quinuclidina o iso-quinuclidina (por ejemplo, alcaloides de quinina) o a compuestos heterocíclicos que contengan sistemas de anillo de quinolizina (por ejemplo, alcaloides de emetina, protoberberina; derivados alquilendioxi de dibenzo [a, g] quinolizinas como berberina); y las composiciones medicinales que los contienen, útiles para el tratamiento de virus de ADN.

LLOREDA
CAMACHO & CO.
Abogados

INTERMUNE INC.
PCT/US2010/050298
ARTE FINAL (1).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-069712- -00000-0000
Fecha: 2012-04-27 16:50:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE(Y/I Eve: 379 FASENACIONAL/I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 459

~~1356~~
937

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 27-04-12

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
61/246,465	28-09-09	US
61/324,251	14-04-10	US
61/345,737	18-05-10	US
61/346,238	19-05-10	US

(51) Int Cl: C07K 5/08

(71) Solicitante(s): **INTERMUNE, INC.**

(72) Inventor(es): BUCKMAN, Brad; NICHOLAS, John, B.; BEIGELMAN, Leonid; SEREBRYANY, Vladimir; STOYCHEVA, Antitsa, Dimitrova; THRAILKILL, Timothy y SEIWERT, Scott, D.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 27-04-12
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 24-09-10
No. de solicitud: ***PCT/US2010/050298***

(87) Publicación internacional
Fecha: **31-03-11**
No. publicación: ***WO 2011/038293 A1***

(54) Titulo: **"INHIBIDORES CÍCLICO PÉPTIDO DE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C"**

Resumen.-Reivindicación(es):

Resumen.-
Las realizaciones ofrecen compuestos de las formulas generales I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, y XII, así como también composiciones, inclusive farmacéuticas, que incluyen un compuesto objeto. Además, las realizaciones ofrecen métodos de tratamiento, inclusive métodos para tratar una infección del virus de la hepatitis C y métodos para tratar fibrosis hepática, conforme a los cuales, por lo general, se administra a un individuo que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto objeto o de una composición objeto de la invención.

Sector: péptidos que tienen hasta cuatro aminoácidos en una secuencia completamente definida, particularmente tripéptidos; y derivados de los mismos. Compuestos heterocíclicos que contienen más de un sistema de dos o más heteroanillos relevantes condensados entre ellos o condensados con un sistema de anillo carbocíclico común; que no corresponden a compuestos heterocíclicos que contengan sistemas de anillo de quinuclidina o iso-quinuclidina (por ejemplo, alcaloides de quinina) o a compuestos heterocíclicos que contengan sistemas de anillo de quinolizina (por ejemplo, alcaloides de emetina, protoberberina; derivados alquilendioxi de dibenzo [a, g] quinolizinas como berberina); y las composiciones medicinales que los contienen, útiles para el tratamiento de virus de ADN

437
438

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) No. De solicitud:
(22) Fecha de solicitud: 27-04-12
(51) Clasificación Internacional: C07K 5/08

(71) Solicitante(s): **INTERMUNE, INC.**

(72) Inventor(es. BUCKMAN, Brad; NICHOLAS, John, B.; BEIGELMAN, Leonid; SEREBRYANY, Vladimir; STOYCHEVA, Antitsa, Dimitrova; THRAILKILL, Timothy y SEIWERT, Scott, D.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
	61/246,465	28-09-09	US
	61/324,251	14-04-10	US
	61/345,737	18-05-10	US
	61/346,238	19-05-10	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 27-04-12
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 24-09-10
No. de solicitud: ***PCT/US2010/050298***

(87) Publicación internacional
Fecha: **31-03-11**
No. publicación: ***WO 2011/038293 A1***

(54) Titulo: **"INHIBIDORES CÍCLICO PÉPTIDO DE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C"**

438

439

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO — PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 27-04-12
(51) Clasificación Internacional: C07K 5/08

(71) Solicitante(s): **INTERMUNE, INC.**

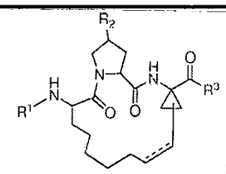
(72) Inventor(es): BUCKMAN, Brad; NICHOLAS, John, B.; BEIGELMAN, Leonid; SEREBRYANY, Vladimir; STOYCHEVA, Antitsa, Dimitrova; THRAILKILL, Timothy y SEIWERT, Scott, D.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

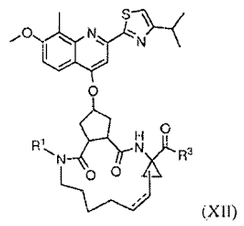
(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	*(33) País*
	61/246,465	28-09-09	US
	61/324,251	14-04-10	US
	61/345,737	18-05-10	US
	61/346,238	19-05-10	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 27-04-12
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 24-09-10
No. de solicitud: ***PCT/US2010/050298***

(87) Publicación internacional:
Fecha: **31-03-11**
No. Publicación: ***WO 2011/038293 A1***



(I),



(XII)

(54) Titulo: **"INHIBIDORES CÍCLICO PÉPTIDO DE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C"**

(57) Resumen.-Reivindicación (es):

Resumen.-

Las realizaciones ofrecen compuestos de las formulas generales I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, y XII, así como también composiciones, inclusive farmacéuticas, que incluyen un compuesto objeto. Además, las realizaciones ofrecen métodos de tratamiento, inclusive métodos para tratar una infección del virus de la hepatitis C y métodos para tratar fibrosis hepática, conforme a los cuales, por lo general, se administra a un individuo que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto objeto o de una composición objeto de la invención.

Sector: péptidos que tienen hasta cuatro aminoácidos en una secuencia completamente definida, particularmente tripéptidos; y derivados de los mismos. Compuestos heterocíclicos que contienen más de un sistema de dos o más heteroanillos relevantes condensados entre ellos o condensados con un sistema de anillo carbocíclico común; que no corresponden a compuestos heterocíclicos que contengan sistemas de anillo de quinuclidina o iso-quinuclidina (por ejemplo, alcaloides de quinina) o a compuestos heterocíclicos que contengan sistemas de anillo de quinolizina (por ejemplo, alcaloides de emetina, protoberberina; derivados alquilendioxi de dibenzo [a, g] quinolizinas como berberina); y las composiciones medicinales que los contienen, útiles para el tratamiento de virus de ADN.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
31 March 2011 (31.03.2011)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/038293 A1

(51) International Patent Classification:
C07K 5/08 (2006.01) *A61K 31/395* (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) *A61P 31/20* (2006.01)
A61K 38/06 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/050298

(22) International Filing Date:
24 September 2010 (24.09.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

61/246,465	28 September 2009 (28.09.2009)	US
61/324,251	14 April 2010 (14.04.2010)	US
61/345,737	18 May 2010 (18.05.2010)	US
61/346,238	19 May 2010 (19.05.2010)	US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **INTERMUNE, INC.** [US/US]; 3280 Bayshore Boulevard, Brisbane, CA 94005 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BUCKMAN, Brad** [US/US]; 2042 Leimert Blvd, Oakland, CA 94602 (US). **NICHOLAS, John, B.** [US/US]; 828 Sovereign Way, Redwood City, CA 94065 (US). **BEIGELMAN, Leonid** [US/US]; 991 E. Grant Place, San Mateo, CA 94402 (US). **SEREBRYANY, Vladimir** [US/US]; 1277 El Camino Real, Apt. 101, Burlingame, CA 94010 (US). **STOYCHEVA, Antitsa, Dimitrova** [BG/US]; 1566 Mizzen Lane, Half Moon Bay, CA 94019 (US). **THRAILKILL, Timothy** [US/US]; 584 Castro St., #125, San Francisco, CA 94114 (US). **SEIWERT, Scott, D.** [US/US]; 828 Rockaway Beach Avenue, Pacifica, CA 94044 (US).

(74) Agent: **HART, Daniel**; Knobbe Martens Olson & Bear LLP, 2040 Main Street, 14th Floor, Irvine, CA 92614 (US).

(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))*

WO 2011/038293 A1

(54) Title: CYCLIC PEPTIDE INHIBITORS OF HEPATITIS C VIRUS REPLICATION

(57) Abstract: The embodiments provide compounds of the general Formulae I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, and XII, as well as compositions, including pharmaceutical compositions, comprising a subject compound. The embodiments further provide treatment methods, including methods of treating a hepatitis C virus infection and methods of treating liver fibrosis, the methods generally involving administering to an individual in need thereof an effective amount of a subject compound or composition.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
INTMU067VPC		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2010/050298	24 September 2010	28 September 2009

Applicant

INTERMUNE, INC. et al

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

☒ The international application in the language in which it was filed.

☐ A translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (See Box No. III).

4. With regard to the **title**,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

Cyclic Peptide inhibitors of hepatitis C virus replication

5. With regard to the **abstract**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. **Not applicable**

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2010/050298

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.

C07K 5/08 (2006.01) *C07D 519/00* (2006.01)
A61K 38/06 (2006.01) *A61K 31/395* (2006.01) *A61P 31/20* (2006.01))

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)
ELECTRONIC DATABASES SEARCHED: SEE BELOW

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 practicable, search terms used)
Structure searches on STN of Chemical abstracts based on the two formulas in claim 1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2009 / 0 005 387 A1 (NIU, D. et al) 1 January 2009 See abstract, formula IV on page 4 and the Tables 1-5 inter alia	1-3, 5, 7-12, 14-19, 21-22, 24, 26, 27, 29, 31, 33-34, 36, 39-44, 50-59, 65-72, 78-82
Y	See Table 4 p. 86; claims 19-23 inter alia	50-56, 58, 65-69, 71-72, 78-82

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C [X] 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 application or patent 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	Date of mailing of the international search report
23 December 2010	10 JAN 2011
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaustralia.gov.au Facsimile No. +61 2 6283 7999	Authorized officer **GAVIN THOMPSON** AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No : (02) 6283 2240

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2010/050298

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Thibeault, D. et al, "Use of the fused NS4A Peptide – NS3 protease domain to study the importance of the helicase domain for protease inhibitor binding to hepatitis C virus N3-NS4A", Biochemistry, 48, 744-53 (2009) See example 11 of chart 1, page 750 inter alia	1-3, 5, 7-8, 10-12, 14-19, 21-22, 27, 29, 31, 33-34, 36, 39-40, 42, 57, 70
Y	See p. 744 left column l. 19-21	50-56, 58, 65-69, 71-72, 78-82
X	WO 2004 / 093 798 A2 (ENANTA PHARMACEUTICALS, INC.) 4 November 2004 See the abstract, claims and specifically examples 2, 4-8, 10, 12, 14-15, 17-18, 20, 22-25, 54-61 and 66b inter alia	1-3, 5, 7-12, 14-19, 21-22, 24, 26, 27, 29, 31, 33-34, 36, 39-44, 50-59, 65-72, 78-82
Y	See p. 44 l. 21 to p. 45 l. 14 inter alia	50-56, 58, 65-69, 71-72, 78-82
P, X	WO 2010 / 030 359 A2 (ENANTA PHARMACEUTICALS, INC.) 18 March 2010 See abstract, claims, p. 1 l. 17-23, p. 4 l. 14-17, p. 25 l. 3-27 inter alia	1-4, 39-44, 50, 57-59, 65, 70-72, 78
A	WO 2007 / 014926 A1 (TIBETOC PHARMACEUTICALS LTD. et al) 8 February 2007 See abstract	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.
PCT/US2010/050298

This Annex lists the known "A" publication level patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document Cited in Search Report		Patent Family Member					
US	2009005387	AR	061629	AU	2007265157	CA	2654945
		CN	101478970	EP	2066326	KR	20090023732
		MX	2008016528	PE	09922008	RU	2009102252
		US	2007299078	US	2008008681	UY	30437
		WO	2008 / 002924	ZA	200810519		
WO	2004 / 093798	AU	2004231987	AU	2010200619	CA	2522561
		CN	1788006	EP	1615613	EP	2143727
		HK	1083337	KR	20050123170		
WO	2010 / 030359	CN	101775017	JP	2010065035	KR	20100031092
		PA	8842201	US	2010144608		
WO	2007 / 014926	AR	055359	AR	057086	AU	2006274865
		AU	2006274884	BR	PI0614692	CA	2616580
		CA	2616937	CN	101228169	CN	101277945
		EA	200800476	EC	SP088150	EP	1912999
		EP	1917255	KR	20080027897	KR	20080042084
		MX	2008001292	NO	20080316	NO	20081073
		NZ	564550	PE	02112007	RU	2008101962
		SG	163617	SV	2008002642	US	2007027163
		US	7781436	US	2009281140	US	2010222357
		UY	29703	WO	2007014851	ZA	200800523

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

END OF ANNEX

444
445

PATENT COOPERATION TREATY

From the:
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

KNOBBE MARTENS OLSON & BEAR LLP,
2040 Main Street,
14th Fl.,
Irvine,
California 92614
United States of America

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	10 JAN 2011
Applicant's or agent's file reference INTMU067VPC	FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2010/050298	24 September 2010	28 September 2009

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

INT. CL.

C07K 5/08 (2006.01) ***C07D 519/00*** (2006.01)
A61K 38/06 (2006.01) ***A61K 31/395*** (2006.01) ***A61P 31/20*** (2006.01)

Applicant

INTERMUNE, INC. et al

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- [X] Box No. I Basis of the opinion
- [X] Box No. II Priority
- [ ] Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- [ ] Box No. IV Lack of unity of invention
- [X] Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- [X] Box No. VI Certain documents cited
- [ ] Box No. VII Certain defects in the international application
- [X] Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCkkISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaustralia.gov.au Facsimile No. +61 2 6283 7999	23 December 2010	**GAVIN THOMPSON** AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61 2 6283 2240

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2010/050298

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   [X] The international application in the language in which it was filed

   [ ] A translation of the international application into, , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

2. [ ] This opinion has been established taking into account **the rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

   a. (means)

      [ ] on paper

      [ ] in electronic form

   b. (time)

      [ ] in the international application as filed

      [ ] together with the international application in electronic form

      [ ] subsequently to this Authority for the purposes of search

4. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2010/050298

Box No. II Priority

1. [X] The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43*bis*.1 and 64.1) is the claimed priority date.

2. [ ] This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US2010/050298

Box No. V **Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Claims **4, 6-8, 10-23, 25, 27-32, 35-38, 45-49, 51-83**	**YES**
	Claims **1-3, 5, 9, 24, 26, 33-34, 39-44, 50**	**NO**
Inventive step (IS)	Claims **4, 6, 13, 20, 23, 25, 28, 30, 32, 35, 37-38, 45-49, 60-64, 73-77, 83**	**YES**
	Claims **1-3, 5, 7-12, 14-19, 21-22, 24, 26-27, 29, 31, 33-34, 36, 39-44, 50-59, 65- 72, 78-82**	**NO**
Industrial applicability (IA)	Claims **1-83**	**YES**
	Claims **None**	**NO**

2. Citations and explanations:

D1: US 2009 / 0 005 387 A1

D2: Thibeault, D. et al, "Use of the fused NS4A Peptide – NS3 protease domain to study the importance of the helicase domain for protease inhibitor binding to hepatitis C virus N3-NS4A", Biochemistry, 48, 744-53 (2009)

D3: WO 2004 / 093 798 A2

D4: WO 2010 / 030 359 A2 (see 'Certain Documents Cited')

D5: WO 2007 / 014 926 A1

NOVELTY (N)

D1 clearly discloses directions to make many compounds (that inhibit the activity of the HCV NS3-NS4A protease (see its abstract)) that fall within the scope of formula (I) of instant claim 1 with R^2 as the bicyclic heteroaryl radical at the top right of p. 419. See its Formula IV on page 4, 51, 68, 76 and 82; compound 2-1 on page 43; the Tables 1-4 and for instant claim 5: [0083], page 22 with Table 5 (A-02, A-03 (page 22), Q-01 to Q-04 (page 25) and G-01 to G-03 (page 31)) inter alia. Therefore, claims 1-3, 5, 9, 24, 26, 39-44, 50 lack novelty when compared with D1.

Claims 4, 6-8, 10-23, 25, 27-38, 45-49, 51-83 are novel over D1 as it does not disclose the heterocyclic substituents for its radicals corresponding to the instant R^1 required in claims 4 and 6, nor does it disclose the heterocycles required in claims 7-13; nor does it disclose the compounds of claims 14-23, 25, 27-38; nor does it disclose co-administration of HIV 1 inhibitors, nor co-administration of known anti-HCV agents with those of the invention including gamma interferon or pegylated interferon-alpha required in the claims 45-49, 51-83.

D2 discloses HCV NS3-NS4A protease inhibitor example 11 of chart 1, page 750 that corresponds to a compound of formula (I) of instant claim 1 with R^2 as the bottom left radical of the set atop p. 419 with V as N, W as CH and R^{2j} as optionally substituted aryl. Therefore, claims 1-3, 33-34, 39-40 lack novelty when compared with D2.

Claims 4-32, 35-38, 41-83 are novel over D2 as it does not disclose R^1 as aryl as required for claim 5, nor does it disclose the heterocyclic substituents for its radicals corresponding to the instant R^1 required in claims 4 and 6, nor does it disclose the heterocycles required in claims 7-13; nor does it disclose the compounds of claims 14-32, 35-38; nor does it disclose administration to subjects, co-administration of HIV 1 inhibitors, nor co-administration of further anti-HCV agents with those of the invention required in the claims 41-83.

....continued/

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2010/050298

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)

Application No. Patent No.	Publication date *(day/month/year)*	Filing date *(day/month/year)*	Priority date (valid claim) *(day/month/year)*
WO 2010 / 030 359 A2	18 March 2010	10 September 2009	11 September 2008 10 March 2009

WO 2010 / 030 359 A2 discloses clear directions to make anti-HCV compounds that fall within the scope of formula (I) of instant claim 1 with R2 as the bicyclic heteroaryl radical at the top right of p. 419. This P, X document is relevant to claims 1-4, 39-44, 50, 57-59, 65, 70-72, 78.

2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure *(day/month/year)*	Date of written disclosure referring to non-written disclosure *(day/month/year)*

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2010/050298

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

Claims 1-2 do not satisfy Article 5 of the PCT as the description does not disclose how to synthesize the cyclopentyl compounds of formula XII and XIIa. (Contrast with the extensive support for pyrrolidine compounds of the almost all of the claims in the description.) The skilled person would have to determine how to synthesize them, but it may not the synthetic method used by the applicants.

Claims 40-82 do not satisfy Article 5 of the PCT as the description does not disclose how the cyclopentyl compounds of formula XII and XIIa inhibit HCV, its NS3/NS4 protease and treat liver disease. Indeed, given the present description, the skilled person would have to establish that these compounds performed these inhibitions.

Claims 1, 14, 16, 24, 29, 31, 33, 36, 83 do not satisfy Article 5 of the PCT as they do not disclose the prodrugs of the compounds of these claims such that they could be carried out by a person skilled in the art.

The scope of claimed prodrugs is not defined, nor is the location of attachment of the in vivo hydrolysable groups thereof. Many functional groups are capable, at least in theory, of being derivatized but substantial inventive experimentation would be required to determine what lies within the scope of this claim since the choice of a suitable prodrug requires experimental determination of pharmacokinetic properties including rate of hydrolysis and in vivo stability as well as a knowledge of the intended effect and such properties are a function of the molecular structure of the parent drug, as any textbook on prodrugs will confirm. The specification provides no guidance as to what constitutes a sufficient rate of hydrolysis in order to provide a suitable prodrug, and thus places an undue burden on the person skilled in the art wishing to carry out the invention.

Also, claims 1, 14, 16, 24, 29, 31, 33, 36, 83 do not satisfy Article 6 of the PCT as they do not disclose the matter that constitutes the prodrugs of the compounds for which protection is sought.

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International Application No.
PCT/US2010/050298

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of: V

D3 clearly discloses directions to make many compounds (that inhibit the activity of the HCV NS3-NS4A protease (see its abstract)) that fall within the scope of formula (I) of the instant claim 1 with R^2 as the heteroaryl radical on the top right of p. 419 and avoiding proviso (e). See the abstract, claims and specifically examples 2, 4-8, 10, 12, 14-15, 17-18, 20, 22-25, 54-61 and 66b inter alia. Similarly, formula (II) of the instant claim 1 with R^2 as the heteroaryl radical on the top right of p. 419 and avoiding proviso (e). See the abstract, claims and example 80 on page 109 inter alia. Therefore, claims 1-3, 24, 26, 39-44, 50 lack novelty when compared with D3.

Claims 4-23, 25, 27-38, 45-49, 51-83 are novel over D3 as it does not disclose R^1 as aryl as required for claim 5, nor does it disclose the heterocyclic substituents for its radicals corresponding to the instant R^1 required in claims 4 and 6, nor does it disclose the heterocycles required in claims 7-13; nor does it disclose the compounds of claims 14-23, 25, 27-38; nor does it disclose co-administration of HIV 1 inhibitors, nor co-administration of known anti-HCV agents with those of the invention including gamma interferon or pegylated interferon-alpha required in the claims 45-49, 51-83.

D5 is the document that discloses the most compounds close to formula XII of the instant claim 1, but they have methyl to correspond to the instant R^1 which is an ester, heteroaryl or aryl. (The compounds are: RN 923604-59-5, 923604-58-4, 923604-60-8 (and 923604-57-3, but also with an radical that falls outside R^3 unlike the previous three.)) Therefore, the instant claims are novel over D5.

Therefore, claims 1-3, 5, 9, 24, 26, 33-34, 39-44, 50 do not satisfy the requirements of Article 33(2) for novelty under the PCT.

Claims 4, 6-8, 10-23, 25, 27-32, 35-38, 45-49, 51-83 satisfy the requirements of Article 33(2) for novelty under the PCT.

INVENTIVE STEP (IS)

Claims 1-3, 5, 9, 24, 26, 39-44, 50 lack an inventive step when compared with D1 as a consequence of their lack of novelty compared to D1.

Claims 7-8, 10-12, 14-19, 21-22, 27, 29, 31, 33-34, 36 lack an inventive step when compared with D1 as the skilled person when seeking to make further anti-HCV compounds would as a matter of routine investigate closely related to those explicitly disclosed in D1 with different substituents, for example an analogous heteroaryl corresponding to the instant R^2 with or without the customary changes to other substituents. No inventive step can be attributed to such an activity.

...continued/

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International Application No.
PCT/US2010/050298

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of: V

Claims 51-59, 65-72, 78-82 lack an inventive step when compared with D1 as the skilled person would know from common general knowledge that HCV attacks the liver. She would simply combine the disclosure of treatment of HCV by compounds in D1 and with this fact to treat liver disease caused by HCV. She would also extrapolate, as a matter of routine, to compounds with related substituents that fall within the scope of these nominated claims cognisant of this widely known fact when seeking to make further compounds that treat liver disease. Dosing regiments (Table 4 p. 86) and the combination with other anti-HCV agents (see its claims 19-23 (also this claim 23 has pegylated interferon)) would also be well-known to the skilled person.

Claims 4, 6, 13, 20, 23, 25, 28, 30, 32, 35, 37-38, 45-49, 60-64, 73-77, 83 possess an inventive step over D1 as the skilled person would not be lead to individual compounds of the present application or co-treatment of HIV from the disclosure of D1.

Claims 1-3, 33-34, 39-40 lack an inventive step when compared with D2 as a consequence of their lack of novelty compared to D2.

Claims 5, 7-8, 10-12, 14-19, 21-22, 27, 29, 31, 36 lack an inventive step when compared with D2 as the skilled person when seeking to make further anti-HCV compounds would as a matter of routine investigate closely related to those explicitly disclosed in D2 with different substituents, for example an analogous heteroaryl corresponding to the instant R^2 with or without the customary changes to other substituents. No inventive step can be attributed to such an activity.

Claim 42 lacks an inventive step when compared with D2 as the skilled person would recognise that a preparation of the disclosed compound would be used to treat a subject suffering from a hepatitis infection as customarily this is how therapeutic compounds are used.

Claims 57 and 70 lack an inventive step when compared with D2 as the skilled person would know from common general knowledge that HCV attacks the liver. She would simply combine the disclosure of treatment of HCV by the compound in D2 and with this fact to treat liver disease caused by HCV.

Claims 50-56, 58, 65-69, 71-72, 78-82 lack an inventive step when compared with D2 combined with the common general knowledge that HCV attacks the liver and combined with either of D1 or D3. D1 or D3 disclose that additional anti-HCV agents can be combined with the anti-HCV compounds of their disclosure. She would also extrapolate, as a matter of routine, to compounds with related substituents that fall within the scope of these nominated claims cognisant of this widely known fact when seeking to make further compounds to treat liver disease. Dosing regiments are also revealed in D1 (Table 4 p. 86) and D3 (p. 44 l. 21 to p. 45 l. 14) can also be combined with the disclosure of D2.

Claims 4, 6, 9, 13, 20, 23-26, 28, 30, 32, 35, 37-38, 41, 43-49, 59-64, 73-77, 83 possess an inventive step over D2 as the skilled person would not be lead to individual compounds of the present application or co-treatment of HIV from the disclosure of D2.

....continued/

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International Application No.
PCT/US2010/050298

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of: V

Claims 1-3, 24, 26, 39-44, 50 lack an inventive step when compared with D3 as a consequence of their lack of novelty compared to D3.

Claims 5, 7-8, 10-12, 14-19, 21-22, 27, 29, 31, 33-34, 36 lack an inventive step when compared with D3 as the skilled person when seeking to make further anti-HCV compounds would as a matter of routine investigate closely related to those explicitly disclosed in D3 with different substituents, for example an analogous heteroaryl corresponding to the instant R^2 with or without the customary changes to other substituents. No inventive step can be attributed to such an activity.

Claims 51-59, 65-72, 78-82 lack an inventive step when compared with D3 as the skilled person would know from common general knowledge that HCV attacks the liver. She would combine the disclosure of treatment of HCV by compounds in D3 and extrapolation to compounds with related substituents with this widely known fact when seeking to use and make further compounds that treat liver disease. Dosing regiments (p. 44 l. 21 to p. 45 l. 14) and the combination with other anti-HCV agents would also be well-known to the skilled person.

Claims 4, 6, 9, 13, 20, 23, 25-26, 28, 30, 32, 35, 37-38, 45-49, 60-64, 73-77, 83 possess an inventive step over D3 as the skilled person would not be lead to individual compounds of the present application or co-treatment of HIV from the disclosure of D3.

Therefore, claims 1-3, 5, 7-12, 14-19, 21-22, 24, 26-27, 29, 31, 33-34, 36, 39-44, 50-59, 65- 72, 78-82 not satisfy the requirements of Article 33(3) for inventive step under the PCT.

Claims 4, 6, 13, 20, 23, 25, 28, 30, 32, 35, 37-38, 45-49, 60-64, 73-77, 83 satisfy the requirements of Article 33(3) for inventive step under the PCT.

INDUSTRIAL APPLICABILITY (IA)

While no unified criteria exist for industrial applicability, claims to anti-HCV compounds and methods of their use treating liver diseases inflicted by HCV suggest usefulness in industry, so claims 1-83 can be asserted to possess industrial applicability under Article 33(4) of the PCT with some authority.

453
454

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

454
455

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-05-010-303
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

PODER

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.
Dado y firmado este día 13 de abril de 2006
Firma (ilegible)

Certificado Notarial (Sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

Pauline D. Williams
Comm. # 1411941
Notario Público • California
Condado de San Mateo
La Comisión expira el 18 de abril de 2007

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
27 MAR 2012
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

Estado de California
Secretario de Estado

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Pauline D. Williams
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Pauline D. Williams, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. este día 26 de abril de 2006
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 284543
9. Sello/Estampilla
   El Gran Sello del Estado de California
10. Firma: (ilegible)
    Secretario de Estado
    Por (firma: ilegible)

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 10 de mayo de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

443371
Anita Escobar
ESTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 MAY 11 A 10:43

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

455
456

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by PAULINE D. WILLIAMS*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of PAULINE D. WILLIAMS, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 26th day of April 2006*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 284543*
9. *Seal/Stamp:*

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
27 MAR 2012
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

10. *Signature*

Secretary of State

BY

UP-24 A (REV. 4-05)

OSP 05 90772

456

457

Poder

Los abajo firmados,

INTERMUNE, INC.

con domicilio en

3280 Bayshore Boulevard
Brisbane, CA 94005

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado _____

Firma _____

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
27 MAR 2012
AURIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

Power of Attorney

The undersigned,

INTERMUNE, INC.

domiciled at

3280 Bayshore Boulevard
Brisbane, CA 94005

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this April 13 2006

Signature _____

~~457~~
458

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de California {ss
Condado de San Mateo
Hoy 13 de Abril de 2006, compareció John A. Bendrick, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es Vicepresidente de Propiedad Intelectual de INTERMUNE, INC. la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Delaware, domiciliada en la ciudad de Brisbane, Condado San Mateo, Estado de CA, legalmente constituida para un periodo de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes del Estado de California; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Palo Alto Estado de CA, con fecha 23 Abr, 2001 y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notario Público.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

State of California {ss
County of San Mateo
On this 13th day of April, 2006, personally came John A. Bendrick, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Vice-President-Intellectual Property of InterMune, Inc., the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware, domiciled at the City of Brisbane, County of San Mateo State CA of 3280 Bayshore Boulevard, 94005, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of the State of California; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Palo Alto, State of California under date of April 23, 2001, and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Notary Public: Pauline D. Williams

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
27 MAR 2012
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

PAULINE D. WILLIAMS
COMM. # 1411941
NOTARY PUBLIC • CALIFORNIA
SAN MATEO COUNTY
Comm. Exp. APRIL 18, 2007

458

459

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0027716

Bogotá D.C., Marzo 20 de 2012 - 16:52:54

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	186851814	20/03/2012	36.270.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	590.000.00	590.000.00
				$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-***-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-069712- -00000-0000

Fecha: 2012-04-27 16:50:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 459

Act. 411 PRESENTACION Folios: 458

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-069712- -00000-0000
Fecha: 2012-04-27 16:50:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 459
Act. 411 PRESENTACION Folios: 458

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **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 INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☒ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐