



U00
064

22. Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD DE

PATENTE DE INVENCION

07/80058

21. EXPEDIENTE NO.

54. TITULO: TETRAZOLILOS MACROCICLICOS COMO INHIBIDORES
DE SERINA PROTEASA DE HEPATITIS C

A G K 34/41

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C12N 1/00

71. SOLICITANTE: ENANTA PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO: 500 Arsenal Street, Watertown,
Massachussets 02472, ESTADOS UNIDOS DE
AMERICA

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

06 AGO. 2007

22. BOGOTA, D.C.,

PETITORIO



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-080058-00000-0000

Fecha: 2007-08-06 14:16:51 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 141

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.

2

SOLICITANTE

71

Nombre: ENANTA PHARMACEUTICALS, INC

Dirección: 500 Arsenal Street, Watertown, Massachussets 02472 Estados Unidos de América

Domicilio: DELAWARE Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Massachussets, Estados Unidos de América

Teléfono: Fax: E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número Cual

3

REPRESENTANTE

O APODERADO

74

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: CALLE 94A No. 7A-09

Teléfono: 610 7420 Fax: 610 0706

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 39.779.654 TP 70.819

4

INVENTOR (ES)

72

Nombre: 1. Ying Sun; 2. Dong Liu; 3. Yat Sun Or; 4. Zhe Wang

Dirección: 220 School Street, Waltham, MA 02451, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
20 Rich Street, Waltham, MA 02451, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
169 Fayette Street, Watertown, MA 02472, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
67 Westwoods Blvd, Hockessin, DE 19707, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Nacionalidad o Domicilio: China, Estadounidense

5

TITULO (54)

TETRAZOLILOS MACROCICLICOS COMO INHIBIDORES DE SERINA
PROTEASA DE HEPATITIS C

6

Clasificación Internacional (51)

C12N 1/00 / A61K 31/41

7

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

US
US

04/08/2006
04/08/2006

11/499,245

8

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses ☐

12 meses ☐

18 meses ☒

Otro ☐

9

Comprobante de pago No.

07 - 62,328

07 - 62,329

07 - 62,330

07 - 24,731

07 - 24,730

07 - 24,729

Fecha

2 de Agosto de 2006

2 de Agosto de 2006

2 de Agosto de 2006

26 de Marzo de 2007

26 de Marzo de 2007

26 de Marzo de 2007

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

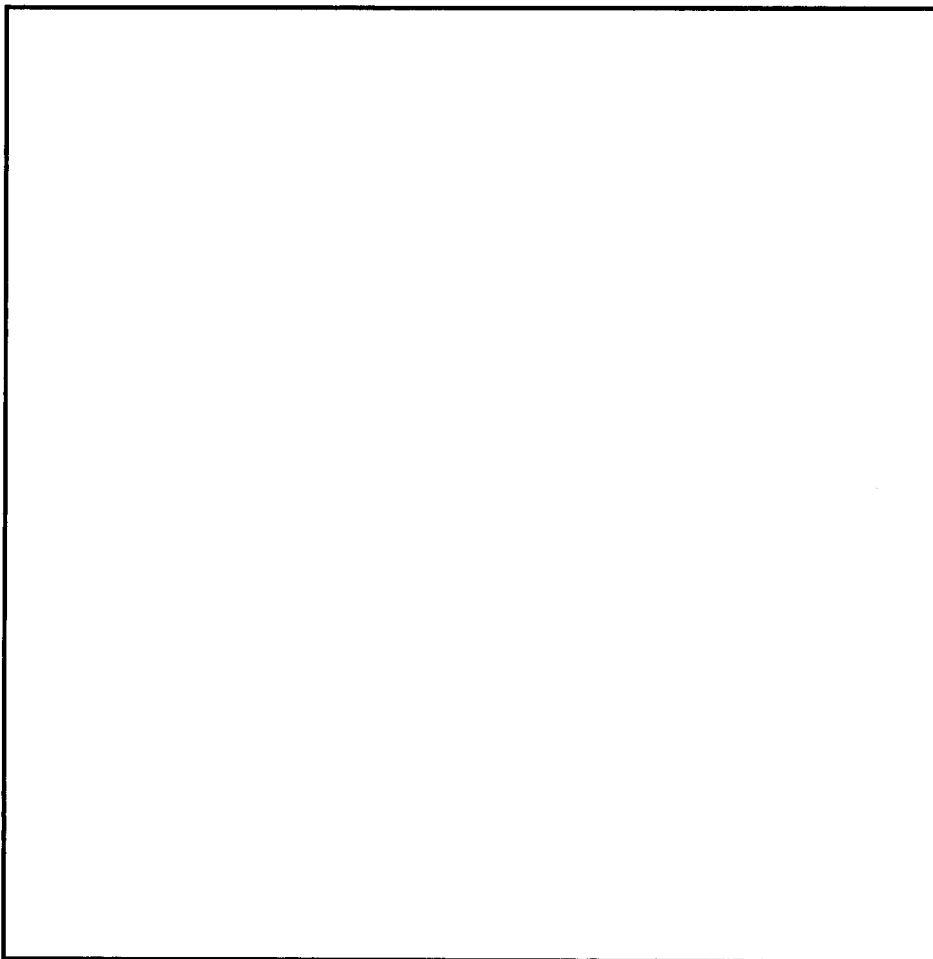
10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Certificado de la fecha de presentación de la solicitud de prioridad expedida por la autoridad correspondiente y una copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Resumen
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Artes finales 12 x 12 cm, 2 ejemplares
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros Tarjeta de Propietario y Extracto para la Publicación

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente:

NOMBRE: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA:

Margarita Castellanos

(C.C. 39'779.654 Usaquén - T.P.A. 70.819 C.S.J.)

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página. - MCA/zca -

U 5 AGU. 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 62,328
FECHA : AGOSTO 2 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-080058- -00000-0000

Fecha: 2007-08-06 14:16:51 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 141

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	66413436	02/08/2007	4,427,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	91 TASA ANUAL DE MANTENIMIENTO DE PA	250,000.00
	TOTAL :	\$ 250,000.00

SON: DOSCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 62,329
FECHA : AGOSTO 2 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-080058- -00000-0000

Fecha: 2007-08-06 14:16:51 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 2 PATENTES Eve 1 REGDEPOSITO
Act 411 PRESENTACION Folios: 141

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	66413436	02/08/2007	4,427,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		91 TASA ANUAL DE MANTENIMIENTO DE PA	250,000.00
		TOTAL :	\$ 250,000.00

SON: DOSCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 62,330
FECHA : AGOSTO 2 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-080058- -00000-0000

Fecha: 2007-08-06 14:16:51 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act: 411 PRESENTACION Folios: 141

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANDS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	66413436	02/08/2007	4,427,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	91 TASA ANUAL DE MANTENIMIENTO DE PA	250,000.00
		TOTAL :	\$ 250,000.00

SON: DOSCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 24,731
FECHA : MARZO 26 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-080058- -00000-0000

Fecha: 2007-08-06 14:16:51 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 141

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51032083	26/03/2007	2,684,810.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		19 AUTENTICACIONES (CADA HOJA)	700.00
		TOTAL :	\$ 700.00

SON: SETECIENTOS PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 24,730
FECHA : MARZO 26 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-080058-00000-0000

Fecha: 2007-08-06 14:15:51 Cap: 292 INSCRIPCIONE
Tr: 1 PATENTES Ave: 1 REG.DEPOSITO
Al: 411 PRESENTACION Folios: 141

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51032083	26/03/2007	2,684,810.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		19 AUTENTICACIONES (CADA HOJA)	700.00
		TOTAL :	\$ 700.00

SON: SETECIENTOS PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 24,729
 FECHA : MARZO 26 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-080058-00000-0000

Fecha: 2007-03-26 14:33 Dep. 2007-03-26
 Via: 2 PATENTES Eje: 1 REG. DEPOSITO
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 141

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51032083	26/03/2007	2,684,810.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	GTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		19 AUTENTICACIONES (CADA HOJA)	700.00
		TOTAL :	\$ 700.00

SON: SETECIENTOS PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TETRAZOLILOS MACROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE SERINA PROTEASA DE HEPATITIS C

REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de patente de los Estados Unidos 60/_____ (conversión de la solicitud US 11/499,245) presentada el 4 de agosto de 2006, cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia en su totalidad.

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se relaciona con macrociclos que poseen actividad contra el virus de la hepatitis C (VHC), y son útiles en el tratamiento de las infecciones por VHC. Más particularmente, la invención se relaciona con nuevos compuestos tetrazolil macrocíclicos, composiciones que contienen dichos compuestos y métodos para usar el mismo, y también procesos para obtener dichos compuestos.

ANTECEDENTES de la INVENCION

El VHC es la principal causa de hepatitis no A, no B y es un grave y creciente problema de la salud pública, tanto en el mundo desarrollado como en el mundo en desarrollo. Se estima que el virus infecta a más de 200 millones de personas en todo el mundo, lo que sobrepasa el número de individuos que están infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VHI) en aproximadamente cinco veces. Los pacientes infectados con VHC, debido al alto porcentaje de individuos afectados por infecciones crónicas, tienen un elevado riesgo de desarrollar cirrosis del hígado, carcinoma hepatocelular subsiguiente y enfermedad de hígado terminal. El VHC es la

causa de mayor prevalencia de cáncer hepatocelular y de pacientes que requieren transplante de hígado en el mundo occidental.

Hay obstáculos considerables para el desarrollo de terapéuticas anti-VHC, entre las que se incluye, pero sin carácter taxativo, la persistencia del virus, la diversidad genética del virus durante la replicación en el huésped, la alta tasa de incidencia de mutantes del virus que desarrollan resistencia a las drogas, y la carencia de sistemas de cultivo infecciosos reproducibles y de modelos animales pequeños para la replicación y patogénesis del VHC. En la mayoría de los casos, dado el curso moderado de la infección y la compleja biología del hígado, se debe tener un gran cuidado con las drogas antivirales, las que pueden tener efectos colaterales significativos.

Actualmente hay solamente disponibles dos terapias aprobadas para la infección por VHC. El régimen de tratamiento original por lo general involucra un tratamiento de entre 3 y 12 meses con interferón alfa (IFN- α) intravenoso, mientras que un nuevo tratamiento aprobado de segunda generación involucra un co-tratamiento con IFN- α y con el análogo de nucleósido antiviral general ribavirina. Ambos tratamientos sufren de efectos colaterales relacionados con el interferón así como de baja eficacia contra las infecciones por VHC. Existe una necesidad de desarrollar agentes antivirales eficaces para el tratamiento de la infección por VHC debido a la poca tolerancia y a la decepcionante eficacia de las terapias existentes.

En una población de pacientes en donde la mayoría de los individuos están infectados en forma crónica y asintomática, y en donde no se conocen los pronósticos, una droga eficaz preferentemente debería poseer una cantidad de efectos colaterales significativamente menor que los tratamientos que están

disponibles actualmente. La proteína no estructural-3 de hepatitis C (NS3) es una enzima proteolítica que se requiere para el procesamiento de la poliproteína viral y en consecuencia para la replicación viral. A pesar del inmenso número de variantes virales asociadas con la infección por VHC, el sitio activo de la proteasa NS3 permanece altamente conservado, lo que hace de su inhibición un modo de intervención atractivo. Estudios recientes en el tratamiento de VHI con inhibidores de proteasa apoyan el concepto de que la inhibición de NS3 es un blanco fundamental en la batalla contra el VHC.

El VHC es un virus a ARN de tipo flaviridae. El genoma de VHC está envuelto y contiene una molécula de ARN de cadena simple compuesta por alrededor de 9600 pares de bases. La misma codifica para un polipéptido que comprende aproximadamente 3010 aminoácidos.

La poliproteína de VHC se procesa mediante peptidasa viral y del huésped en 10 péptidos discretos que sirven para una variedad de funciones. Hay tres proteínas estructurales, C, E1 y E2. La proteína P7 es de función desconocida y comprende una secuencia altamente variable. Hay seis proteínas no estructurales. NS2 es una metaloproteinasa dependiente de zinc que funciona en conjunto con una porción de la proteína NS3. La NS3 incorpora dos funciones catalíticas (aparte de su asociación con NS2): una serina proteasa en su extremo N-terminal, que requiere de NS4A como cofactor, y una función helicasa dependiente de ATP-asa en el extremo carboxilo. NS4A es un factor fuertemente asociado, pero no en forma covalente, a la serina proteasa.

La proteasa NS3.NS4A es responsable de clivar cuatro sitios de la poliproteína viral. El clivado de NS3-NS4A es autocatalítico, y ocurre en cis.

Las otras tres hidrólisis, las de NS4A-NS4B, NS4B-NS5A y NS5A-NS5B ocurren todas en trans. NS3 es una serina proteasa que se clasifica estructuralmente como una proteasa similar a quimiotripsina. Mientras que la serina proteasa NS posee actividad catalítica por si misma, la enzima proteasa de VHC no es una enzima eficiente en términos de la catálisis del clivado de poliproteína. Se ha demostrado que se requiere una región hidrofóbica central de la proteína NS4A para su potenciación. La formación del complejo de la proteína NS3 con NS4A parece necesaria para los eventos de procesamiento, lo que potencia la eficacia proteolítica en todos los sitios.

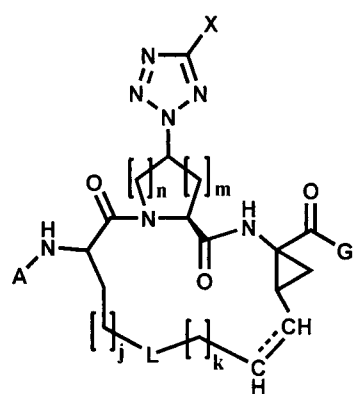
Una estrategia general para el desarrollo de agentes antivirales es inactivar las enzimas codificadas por el virus, incluyendo la NS3, que son esenciales para la replicación del virus. Los esfuerzos actuales dirigidos hacia el descubrimiento de inhibidores de la proteasa NS3 han sido comentados por S. Tan, A. Pause, Y. Shi, N. Sonenberg, Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies (Terapéuticas para hepatitis C: estado actual y estrategias emergentes), Nature Rev. Drug Discov., 1, 867-881 (2002). Las patentes más relevantes que describen la síntesis de inhibidores de proteasa de VHC son: WO 00/59929 (2000); WO 99/07733 (1999); WO 00/09543 (2000); WO 99/50230 (1999); US5861297 (1999); publicaciones de los EE.UU. 2002, 20050261200 y 20050065073.

RESUMEN DE LA INVENCION

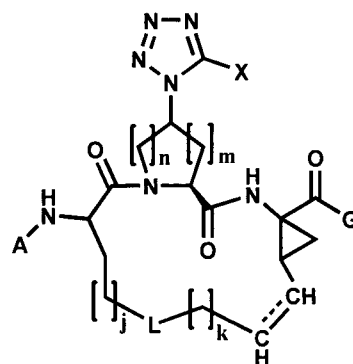
La presente invención se relaciona con compuestos de tetrazolilo macrocíclico y sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o prodrogas de los mismos, y métodos para usarlos para el tratamiento de infecciones de hepatitis C en un sujeto que necesita dicha terapia. Los compuestos

macrocíclicos de la presente invención interfieren con el ciclo de vida del virus de la hepatitis C y también son útiles como agentes antivirales. La presente invención se relaciona además con composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos antes mencionados y sus sales, ésteres o prodrogas, para administrar a un sujeto que sufre de infección por VHC. La presente invención presenta además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención (o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster o prodroga del mismo) y otro agente anti-VHC, tal como interferón (por ej. alfa-interferón, beta-interferón, interferón consenso, interferón tratado con PEG, o interferón conjugado con albúmina u otro conjugado), ribavirina, amantadina, otro inhibidor de VHC proteasa, o un inhibidor de VHC polimerasa, helicasa o del sitio interno de entrada al ribosoma. La invención también se relaciona con métodos para tratar una infección por VHC al sujeto administrando una composición de la presente invención. La presente invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención, o sus sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o prodrogas, en combinación con un vehículo o excipiente aceptable para uso farmacéutico.

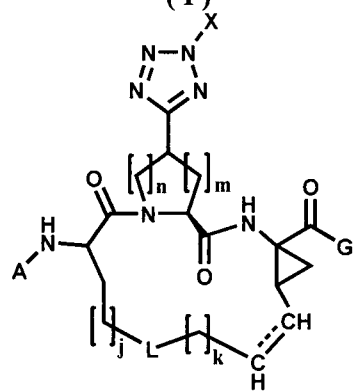
En una realización de la presente invención se revelan compuestos representados por las Fórmulas I, II, III y IV, o sus sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o prodrogas:



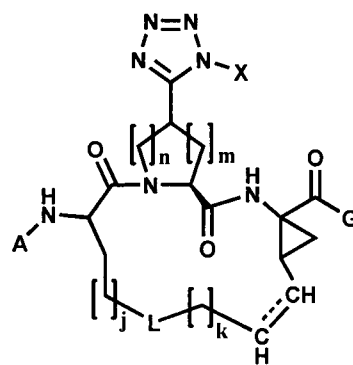
(I)



(II)



(III)



(IV)

en donde

A se selecciona entre el grupo que consiste de R_1 , $-(C=O)-O-R_1$, $-(C=O)-R_2$, $-C(=O)-NH-R_2$, y $-S(O)_2-R_1$, $-S(O)_2NHR_2$;

R_1 se selecciona entre el grupo formado por:

- (i) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;
- (ii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; y
- (iii) $-C_1-C_8$ alquilo, $-C_2-C_8$ alquenilo, o C_2-C_8 alquinilo cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; $-C_1-C_8$ alquilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquenilo sustituido, o C_2-C_8 alquinilo sustituido cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo, o C_3-C_{12} cicloalquilo

sustituido; $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo, o $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo sustituido;

R_2 se selecciona en forma independiente entre el grupo formado por:

- (i) hidrógeno;
- (ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;
- (iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; y
- (iv) $-C_1-C_8$ alquilo, $-C_2-C_8$ alquenilo, o C_2-C_8 alquinilo cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; $-C_1-C_8$ alquilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquenilo sustituido, o C_2-C_8 alquinilo sustituido cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo, o C_3-C_{12} cicloalquilo sustituido; $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo, o $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo sustituido;

G se selecciona entre el grupo que consiste de $-NHS(O)_2R_3$ y $-NH(SO_2)NR_4R_5$;

R_3 se selecciona entre el grupo formado por:

- (i) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido
- (ii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; y
- (iii) $-C_1-C_8$ alquilo, $-C_2-C_8$ alquenilo, o C_2-C_8 alquinilo cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, $-C_1-C_8$ alquilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquenilo sustituido, o C_2-C_8 alquinilo sustituido cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo, o C_3-C_{12} cicloalquilo sustituido; $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo, o $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo sustituido;

con la salvedad de que R_3 no sea CH_2Ph o $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ such as for compuestos Fórmula I;

R_4 y R_5 se seleccionan en forma independiente entre el grupo formado por:

- (i) hidrógeno;
- (ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;
- (iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; y
- (iv) $-\text{C}_1-\text{C}_8$ alquilo, $-\text{C}_2-\text{C}_8$ alquenilo, o C_2-C_8 alquinilo cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; $-\text{C}_1-\text{C}_8$ alquilo sustituido, $-\text{C}_2-\text{C}_8$ alquenilo sustituido, o C_2-C_8 alquinilo sustituido cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ cicloalquilo, o C_3-C_{12} cicloalquilo sustituido; $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ cicloalquenilo, o $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ cicloalquenilo sustituido;

L se selecciona entre el grupo que consiste de $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, y $-\text{S}(\text{O})_2-$;

X se selecciona entre el grupo formado por:

- (i) hidrógeno;
- (ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;
- (iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido;
- (iv) $-\text{C}_1-\text{C}_8$ alquilo, $-\text{C}_2-\text{C}_8$ alquenilo, o C_2-C_8 alquinilo cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; $-\text{C}_1-\text{C}_8$ alquilo sustituido, $-\text{C}_2-\text{C}_8$ alquenilo sustituido, o C_2-C_8 alquinilo sustituido cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ cicloalquilo, o C_3-C_{12} cicloalquilo

sustituido; $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo, o $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo sustituido; y

(v) $-W-R_6$, donde W está ausente, o se selecciona entre -O-, -S-, -NH-, -N(Me)-, -C(O)NH-, o -C(O)N(Me)-; R_6 se selecciona entre el grupo formado por:

(a) hidrógeno;

(b) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido

(c) heterocíclico o heterocíclico sustituido; y

(d) $-C_1-C_8$ alquilo, $-C_2-C_8$ alquenilo, o C_2-C_8 alquinilo cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; $-C_1-C_8$ alquilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquenilo sustituido, o C_2-C_8 alquinilo sustituido cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo, o C_3-C_{12} cicloalquilo sustituido; $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo, o $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo sustituido;

==== denota un enlace carbono-carbono simple o doble.

$j = 0, 1, 2, 3, \text{ o } 4$;

$k = 1, 2, \text{ o } 3$;

$m = 0, 1, \text{ o } 2$; y

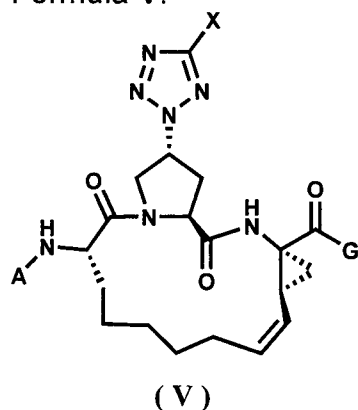
$n = 1, 2 \text{ o } 3$.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Una primera realización de la invención es un compuesto representado por las Fórmulas I-IV como se ha descrito, o una sal aceptable para uso

farmacéutico, ésteres o prodrogas del mismo, solo o en combinación con un vehículo o excipiente aceptable para uso farmacéutico.

otra realización de la invención es un compuesto representado por la Fórmula V:



o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster o prodroga del mismo, solo o en combinación con un vehículo o excipiente aceptable para uso farmacéutico, donde A, X y G tienen los valores definidos en la realización previa.

En un ejemplo, X se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste de hidrógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, $-C_1-C_8$ alquilo, $-C_2-C_8$ alquenilo, $-C_2-C_8$ alquinilo, $-C_1-C_8$ alquilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquenilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquinilo sustituido, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo sustituido, y $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo sustituido, en donde cada $-C_1-C_8$ alquilo, $-C_2-C_8$ alquenilo, $-C_2-C_8$ alquinilo, $-C_1-C_8$ alquilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquenilo sustituido, y $-C_2-C_8$ alquinilo sustituido en forma independiente contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N. A se selecciona entre el grupo que consiste de $-C(O)-R_1$, $-C(O)-O-R_1$ y $-C(O)-NH-R_1$, donde R_1 se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, $-C_1-C_8$ alquilo, $-C_2-C_8$

alquenilo, $-C_2-C_8$ alquinilo, $-C_1-C_8$ alquilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquenilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquinilo sustituido, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo sustituido, o $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo sustituido. G puede ser $-NH-SO_2-NR_4R_5$ o $-NHSO_2-R_3$, donde R_3 se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo sustituido, o $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo sustituido, y R_4 y R_5 se selecciona cada uno en forma independiente entre hidrógeno, $-C_1-C_8$ alquilo, $-C_2-C_8$ alquenilo, $-C_2-C_8$ alquinilo, $-C_1-C_8$ alquilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquenilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo sustituido, o $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo sustituido.

En aún otro ejemplo, X se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste de hidrógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido. A es $-C(O)-O-R_1$ o $-C(O)-NH-R_1$, donde R_1 es $-C_1-C_8$ alquilo, $-C_2-C_8$ alquenilo, $-C_2-C_8$ alquinilo, $-C_1-C_8$ alquilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquenilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquinilo sustituido, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo sustituido, o $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo sustituido. G es $-NHSO_2-R_3$, donde R_3 se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo sustituido, o $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo sustituido.

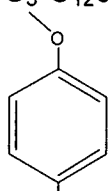
En aún otro ejemplo, X se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido. A es $-C(O)-O-R_1$, donde R_1 es $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo o $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo sustituido.

sustituido. G es $-\text{NHSO}_2\text{-R}_3$, donde R_3 se selecciona entre $-\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cicloalquilo o $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cicloalquilo sustituido.

En otro ejemplo, X se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido. A es $-\text{C}(\text{O})\text{-NH-R}_1$, donde R_1 es $-\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo o $-\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo sustituido. G es $-\text{NHSO}_2\text{-R}_3$, donde R_3 se selecciona entre $-\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cicloalquilo o $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cicloalquilo sustituido.

En aún otro ejemplo, A es $-(\text{C}=\text{O})\text{-R}_2$, en donde R_2 es $-\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo sustituido con (1) arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido y (2) $-\text{NHC}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_{12}\text{-alquilo}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{-C}_2\text{-C}_{12}\text{-alqueno}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{-C}_2\text{-C}_{12}\text{-alqueno}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{-C}_3\text{-C}_{12}\text{-cicloalquilo}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{-arilo}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{-heteroarilo}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{-heterocicloalquilo}$, $-\text{NHCO}_2\text{-C}_1\text{-C}_{12}\text{-alquilo}$, $-\text{NHCO}_2\text{-C}_2\text{-C}_{12}\text{-alqueno}$, $-\text{NHCO}_2\text{-C}_2\text{-C}_{12}\text{-alqueno}$, $-\text{NHCO}_2\text{-C}_3\text{-C}_{12}\text{-cicloalquilo}$, $-\text{NHCO}_2\text{-arilo}$, $-\text{NHCO}_2\text{-heteroarilo}$ o $-\text{NHCO}_2\text{-heterocicloalquilo}$.

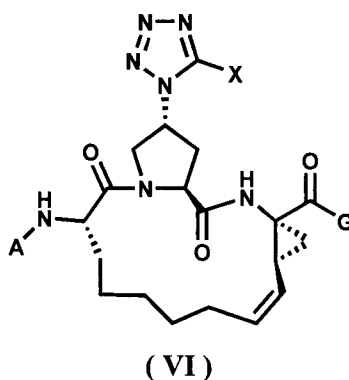
En otro ejemplo, X es arilo, heteroarilo, heterocíclico, $-\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cicloalquilo o $-\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cicloalqueno y está sustituido con $-\text{L}'\text{-R}'$, donde L' es $\text{C}_1\text{-C}_6$ alqueno, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alqueno o $\text{C}_2\text{-C}_6$ alqueno, y R' es arilo, heteroarilo, heterocíclico, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cicloalquilo o $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cicloalqueno.



En aún otro ejemplo, X es ; A es $-\text{C}(\text{O})\text{-O-R}_1$, donde R_1 es arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, $-\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo, $-\text{C}_2\text{-C}_8$ alqueno, $-\text{C}_2\text{-C}_8$ alqueno, $-\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo sustituido, $-\text{C}_2\text{-C}_8$ alqueno sustituido, $-\text{C}_2\text{-C}_8$ alqueno sustituido, $-\text{C}_3\text{-C}_{12}$

cicloalquilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo sustituido, o $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo sustituido; y G es $-NHSO_2-R_3$, donde R_3 se selecciona entre $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo) o C_3-C_{12} cicloalquilo sustituido.

En otra realización de la invención es un compuesto representado por la Fórmula VI



o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster o prodroga del mismo, solo o en combinación con un vehículo o excipiente aceptable para uso farmacéutico; donde A, G y X tienen los valores definidos precedentemente en la primera realización.

En un ejemplo, X se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste de hidrógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, $-C_1-C_8$ alquilo, $-C_2-C_8$ alquenilo, $-C_2-C_8$ alquinilo, $-C_1-C_8$ alquilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquenilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquinilo sustituido, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo sustituido, y $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo sustituido, en donde cada $-C_1-C_8$ alquilo, $-C_2-C_8$ alquenilo, $-C_2-C_8$ alquinilo, $-C_1-C_8$ alquilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquenilo sustituido, y $-C_2-C_8$ alquinilo sustituido en forma independiente contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N. A se selecciona entre el grupo que consiste de $-C(O)-R_1$, $-C(O)-O-R_1$ y $-C(O)-NH-R_1$, donde R_1 se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo

sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, $-C_1-C_8$ alquilo, $-C_2-C_8$ alquenilo, $-C_2-C_8$ alquinilo, $-C_1-C_8$ alquilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquenilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquinilo sustituido, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo sustituido, o $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo sustituido. G puede ser $-NH-SO_2-NR_4R_5$ o $-NHSO_2-R_3$, donde R_3 se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo sustituido, o $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo sustituido, y R_4 y R_5 se selecciona cada uno en forma independiente entre hidrógeno, $-C_1-C_8$ alquilo, $-C_2-C_8$ alquenilo, $-C_2-C_8$ alquinilo, $-C_1-C_8$ alquilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquenilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo sustituido, o $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo sustituido.

En aún otro ejemplo, X se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste de hidrógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido. A es $-C(O)-O-R_1$ o $-C(O)-NH-R_1$, donde R_1 es $-C_1-C_8$ alquilo, $-C_2-C_8$ alquenilo, $-C_2-C_8$ alquinilo, $-C_1-C_8$ alquilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquenilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquinilo sustituido, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo sustituido, o $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo sustituido. G es $-NHSO_2-R_3$, donde R_3 se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo sustituido, o $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo sustituido.

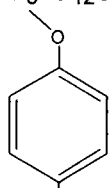
En aún otro ejemplo, X se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido.

A es $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_1$, donde R_1 es $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ cicloalquilo o C_3-C_{12} cicloalquilo sustituido. G es $-\text{NHSO}_2-\text{R}_3$, donde R_3 se selecciona entre $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ cicloalquilo o C_3-C_{12} cicloalquilo sustituido.

En otro ejemplo, X se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido. A es $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}_1$, donde R_1 es $-\text{C}_1-\text{C}_8$ alquilo o $-\text{C}_1-\text{C}_8$ alquilo sustituido. G es $-\text{NHSO}_2-\text{R}_3$, donde R_3 se selecciona entre $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ cicloalquilo o C_3-C_{12} cicloalquilo sustituido.

En aún otro ejemplo, A es $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_2$, en donde R_2 es $-\text{C}_1-\text{C}_8$ alquilo sustituido con (1) arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido y (2) $-\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ -alquilo, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_2-\text{C}_{12}$ -alquenilo, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_2-\text{C}_{12}$ -alquenilo, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ -cicloalquilo, $-\text{NHC}(\text{O})$ -arilo, $-\text{NHC}(\text{O})$ -heteroarilo, $-\text{NHC}(\text{O})$ -heterocicloalquilo, $-\text{NHCO}_2-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ -alquilo, $-\text{NHCO}_2-\text{C}_2-\text{C}_{12}$ -alquenilo, $-\text{NHCO}_2-\text{C}_2-\text{C}_{12}$ -alquenilo, $-\text{NHCO}_2-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ -cicloalquilo, $-\text{NHCO}_2$ -arilo, $-\text{NHCO}_2$ -heteroarilo o $-\text{NHCO}_2$ -heterocicloalquilo.

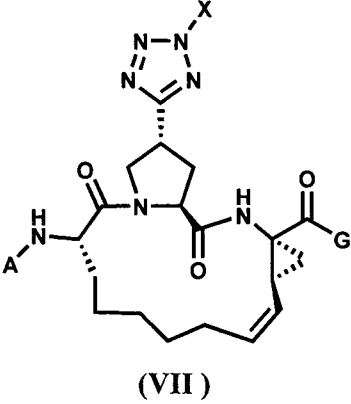
En otro ejemplo, X es arilo, heteroarilo, heterocíclico, $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ cicloalquilo o $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ cicloalquenilo y está sustituido con $-\text{L}'-\text{R}'$, donde L' es C_1-C_6 alquilenilo, C_2-C_6 alquenilenilo o C_2-C_6 alquinilenilo, y R' es arilo, heteroarilo, heterocíclico, C_3-C_{12} cicloalquilo o C_3-C_{12} cicloalquenilo.



En aún otro ejemplo, X es ; A es $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_1$, donde R_1 es arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, $-\text{C}_1-\text{C}_8$ alquilo, $-\text{C}_2-\text{C}_8$ alquenilo, $-\text{C}_2-\text{C}_8$ alquinilo, $-\text{C}_1-\text{C}_8$ alquilo

sustituido, -C₂-C₈ alquenilo sustituido, -C₂-C₈ alquinilo sustituido, -C₃-C₁₂ cicloalquilo, -C₃-C₁₂ cicloalquenilo, -C₃-C₁₂ cicloalquilo sustituido, o -C₃-C₁₂ cicloalquenilo sustituido; y G es -NHSO₂-R₃, donde R₃ se selecciona entre -C₃-C₁₂ cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo) o C₃-C₁₂ cicloalquilo sustituido.

Otra realización de la invención es un compuesto representado por la Fórmula VII



o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster o prodroga del mismo, solo o en combinación con un vehículo o excipiente aceptable para uso farmacéutico; donde A, G y X tienen los valores definidos precedentemente en la primera realización.

En un ejemplo, X se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste de hidrógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, -C₁-C₈ alquilo, -C₂-C₈ alquenilo, -C₂-C₈ alquinilo, -C₁-C₈ alquilo sustituido, -C₂-C₈ alquenilo sustituido, -C₂-C₈ alquinilo sustituido, -C₃-C₁₂ cicloalquilo, -C₃-C₁₂ cicloalquenilo, -C₃-C₁₂ cicloalquilo sustituido, y -C₃-C₁₂ cicloalquenilo sustituido, en donde cada -C₁-C₈ alquilo, -C₂-C₈ alquenilo, -C₂-C₈ alquinilo, -C₁-C₈ alquilo sustituido, -C₂-C₈ alquenilo sustituido, y -C₂-C₈ alquinilo sustituido en forma independiente contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N. A se

selecciona entre el grupo que consiste de $-C(O)-R_1$, $-C(O)-O-R_1$ y $-C(O)-NH-R_1$, donde R_1 se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, $-C_1-C_8$ alquilo, $-C_2-C_8$ alquenilo, $-C_2-C_8$ alquinilo, $-C_1-C_8$ alquilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquenilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquinilo sustituido, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo sustituido, o $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo sustituido. G puede ser $-NH-SO_2-NR_4R_5$ o $-NHSO_2-R_3$, donde R_3 se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo sustituido, o $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo sustituido, y R_4 y R_5 se selecciona cada uno en forma independiente entre hidrógeno, $-C_1-C_8$ alquilo, $-C_2-C_8$ alquenilo, $-C_2-C_8$ alquinilo, $-C_1-C_8$ alquilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquenilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo sustituido, o $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo sustituido.

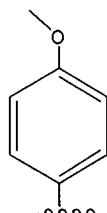
En aún otro ejemplo, X se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste de hidrógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido. A es $-C(O)-O-R_1$ o $-C(O)-NH-R_1$, donde R_1 es $-C_1-C_8$ alquilo, $-C_2-C_8$ alquenilo, $-C_2-C_8$ alquinilo, $-C_1-C_8$ alquilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquenilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquinilo sustituido, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo sustituido, o $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo sustituido. G es $-NHSO_2-R_3$, donde R_3 se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo sustituido, o $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo sustituido.

En aún otro ejemplo, X se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido. A es $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_1$, donde R_1 es $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ cicloalquilo o C_3-C_{12} cicloalquilo sustituido. G es $-\text{NHSO}_2-\text{R}_3$, donde R_3 se selecciona entre $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ cicloalquilo o C_3-C_{12} cicloalquilo sustituido.

En otro ejemplo, X se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido. A es $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}_1$, donde R_1 es $-\text{C}_1-\text{C}_8$ alquilo o $-\text{C}_1-\text{C}_8$ alquilo sustituido. G es $-\text{NHSO}_2-\text{R}_3$, donde R_3 se selecciona entre $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ cicloalquilo o C_3-C_{12} cicloalquilo sustituido.

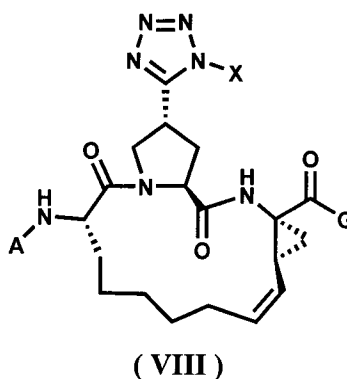
En aún otro ejemplo, A es $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_2$, en donde R_2 es $-\text{C}_1-\text{C}_8$ alquilo sustituido con (1) arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido y (2) $-\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ -alquilo, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_2-\text{C}_{12}$ -alquenilo, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_2-\text{C}_{12}$ -alquenilo, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ -cicloalquilo, $-\text{NHC}(\text{O})$ -arilo, $-\text{NHC}(\text{O})$ -heteroarilo, $-\text{NHC}(\text{O})$ -heterocicloalquilo, $-\text{NHCO}_2-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ -alquilo, $-\text{NHCO}_2-\text{C}_2-\text{C}_{12}$ -alquenilo, $-\text{NHCO}_2-\text{C}_2-\text{C}_{12}$ -alquenilo, $-\text{NHCO}_2-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ -cicloalquilo, $-\text{NHCO}_2$ -arilo, $-\text{NHCO}_2$ -heteroarilo o $-\text{NHCO}_2$ -heterocicloalquilo.

En otro ejemplo, X es arilo, heteroarilo, heterocíclico, $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ cicloalquilo o $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ cicloalquenilo y está sustituido con $-\text{L}'-\text{R}'$, donde L' es C_1-C_6 alquilenilo, C_2-C_6 alquenilenilo o C_2-C_6 alquinilenilo, y R' es arilo, heteroarilo, heterocíclico, C_3-C_{12} cicloalquilo o C_3-C_{12} cicloalquenilo.



En aún otro ejemplo, X es ; A es $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_1$, donde R_1 es arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, $-\text{C}_1-\text{C}_8$ alquilo, $-\text{C}_2-\text{C}_8$ alquenilo, $-\text{C}_2-\text{C}_8$ alquinilo, $-\text{C}_1-\text{C}_8$ alquilo sustituido, $-\text{C}_2-\text{C}_8$ alquenilo sustituido, $-\text{C}_2-\text{C}_8$ alquinilo sustituido, $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ cicloalquilo, $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ cicloalquenilo, $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ cicloalquilo sustituido, o $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ cicloalquenilo sustituido; y G es $-\text{NHSO}_2-\text{R}_3$, donde R_3 se selecciona entre $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo) o C_3-C_{12} cicloalquilo sustituido.

Además, otra realización de la invención es un compuesto representado por la Fórmula VIII



o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster o prodroga del mismo, solo o en combinación con un vehículo o excipiente aceptable para uso farmacéutico; donde A, G y X tienen los valores definidos precedentemente en la primera realización.

En un ejemplo, X se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste de hidrógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, $-\text{C}_1-\text{C}_8$ alquilo, $-\text{C}_2-\text{C}_8$ alquenilo, $-\text{C}_2-\text{C}_8$ alquinilo, $-\text{C}_1-\text{C}_8$ alquilo sustituido, $-\text{C}_2-\text{C}_8$ alquenilo sustituido,

-C₂-C₈ alquinilo sustituido, -C₃-C₁₂ cicloalquilo, -C₃-C₁₂ cicloalquenilo, -C₃-C₁₂ cicloalquilo sustituido, y -C₃-C₁₂ cicloalquenilo sustituido, en donde cada -C₁-C₈ alquilo, -C₂-C₈ alquenilo, -C₂-C₈ alquinilo, -C₁-C₈ alquilo sustituido, -C₂-C₈ alquenilo sustituido, y -C₂-C₈ alquinilo sustituido en forma independiente contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N. A se selecciona entre el grupo que consiste de -C(O)-R₁, -C(O)-O-R₁ y -C(O)-NH-R₁, donde R₁ se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, -C₁-C₈ alquilo, -C₂-C₈ alquenilo, -C₂-C₈ alquinilo, -C₁-C₈ alquilo sustituido, -C₂-C₈ alquenilo sustituido, -C₂-C₈ alquinilo sustituido, -C₃-C₁₂ cicloalquilo, -C₃-C₁₂ cicloalquenilo, -C₃-C₁₂ cicloalquilo sustituido, o -C₃-C₁₂ cicloalquenilo sustituido. G puede ser -NH-SO₂-NR₄R₅ o -NHSO₂-R₃, donde R₃ se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, -C₃-C₁₂ cicloalquilo, -C₃-C₁₂ cicloalquenilo, -C₃-C₁₂ cicloalquilo sustituido, o -C₃-C₁₂ cicloalquenilo sustituido, y R₄ y R₅ se selecciona cada uno en forma independiente entre hidrógeno, -C₁-C₈ alquilo, -C₂-C₈ alquenilo, -C₂-C₈ alquinilo, -C₁-C₈ alquilo sustituido, -C₂-C₈ alquenilo sustituido, -C₂-C₈ alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, -C₃-C₁₂ cicloalquilo, -C₃-C₁₂ cicloalquenilo, -C₃-C₁₂ cicloalquilo sustituido, o -C₃-C₁₂ cicloalquenilo sustituido.

En aún otro ejemplo, X se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste de hidrógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido. A es -C(O)-O-R₁ o -C(O)-NH-R₁, donde R₁ es -C₁-C₈ alquilo, -C₂-C₈ alquenilo, -C₂-C₈ alquinilo, -C₁-C₈ alquilo sustituido, -C₂-C₈ alquenilo sustituido, -C₂-C₈ alquinilo sustituido, -C₃-C₁₂ cicloalquilo, -C₃-C₁₂

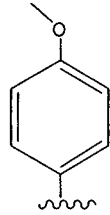
En aún otro ejemplo, X se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido. A es $-C(O)-O-R_1$, donde R_1 es $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo o C_3-C_{12} cicloalquilo sustituido. G es $-NHSO_2-R_3$, donde R_3 se selecciona entre $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo o C_3-C_{12} cicloalquilo sustituido.

En otro ejemplo, X se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido. A es $-C(O)-NH-R_1$, donde R_1 es $-C_1-C_8$ alquilo o $-C_1-C_8$ alquilo sustituido. G es $-NHSO_2-R_3$, donde R_3 se selecciona entre $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo o C_3-C_{12} cicloalquilo sustituido.

En aún otro ejemplo, A es $-(C=O)-R_2$, en donde R_2 es $-C_1-C_8$ alquilo sustituido con (1) arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido y (2) $-NHC(O)-C_1-C_{12}$ -alquilo, $-NHC(O)-C_2-C_{12}$ -alquenoilo, $-NHC(O)-C_2-C_{12}$ -alquenoilo, $-NHC(O)-C_3-C_{12}$ -cicloalquilo, $-NHC(O)$ -arilo, $-NHC(O)$ -heteroarilo, $-NHC(O)$ -heterocicloalquilo, $-NHCO_2-C_1-C_{12}$ -alquilo, $-NHCO_2-C_2-C_{12}$ -alquenoilo, $-NHCO_2-C_2-C_{12}$ -alquenoilo, $-NHCO_2-C_3-C_{12}$ -cicloalquilo, $-NHCO_2$ -arilo, $-NHCO_2$ -heteroarilo o $-NHCO_2$ -heterocicloalquilo.

En otro ejemplo, X es arilo, heteroarilo, heterocíclico, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo o $-C_3-C_{12}$ cicloalqueno y está sustituido con $-L'-R'$, donde L' es C_1-

C₆alquilenos, C₂-C₆alquenilenos o C₂-C₆alquinilenos, y R' es arilo, heteroarilo, heterocíclico, C₃-C₁₂cicloalquilo o C₃-C₁₂cicloalquenilo.



En aún otro ejemplo, X es ; A es -C(O)-O-R₁, donde R₁ es arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, -C₁-C₈ alquilo, -C₂-C₈ alquenilo, -C₂-C₈ alquinilo, -C₁-C₈ alquilo sustituido, -C₂-C₈ alquenilo sustituido, -C₂-C₈ alquinilo sustituido, -C₃-C₁₂ cicloalquilo, -C₃-C₁₂ cicloalquenilo, -C₃-C₁₂ cicloalquilo sustituido, o -C₃-C₁₂ cicloalquenilo sustituido; y G es -NHSO₂-R₃, donde R₃ se selecciona entre -C₃-C₁₂ cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo) o C₃-C₁₂ cicloalquilo sustituido.

Los compuestos representativos de la invención incluyen, pero sin carácter taxativo, los siguientes compuestos (Table 1) según la Fórmula IX:

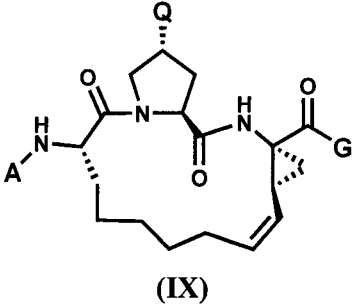
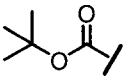
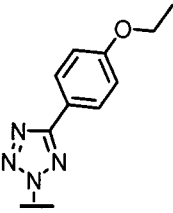
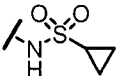
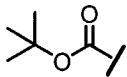
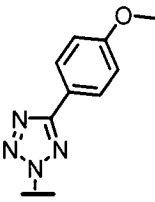
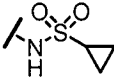
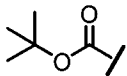
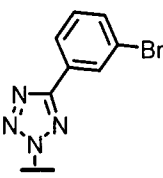
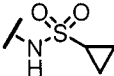
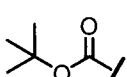
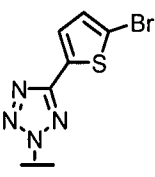
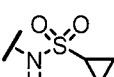
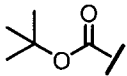
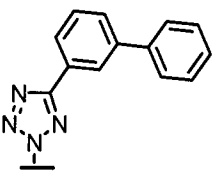
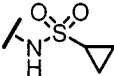
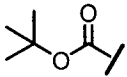
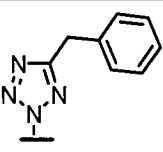
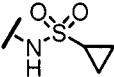
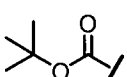
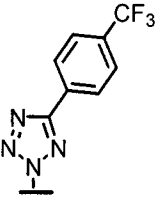
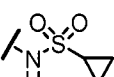
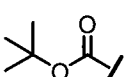
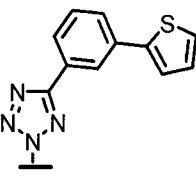
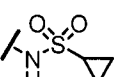
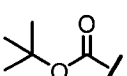
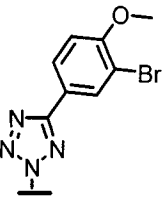
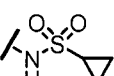
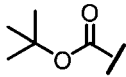
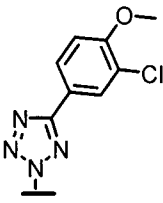
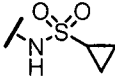
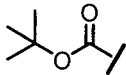
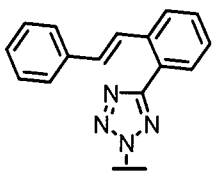
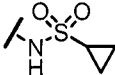
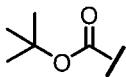
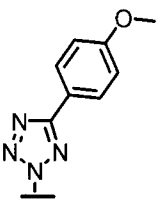
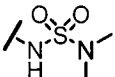
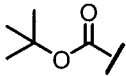
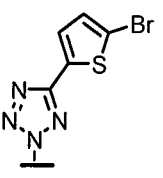
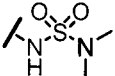
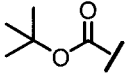
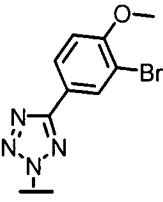
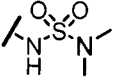
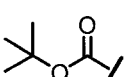
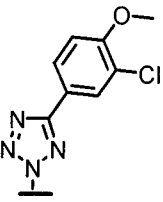
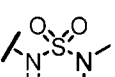
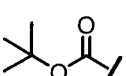
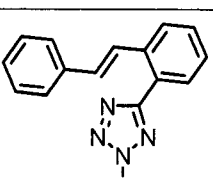
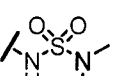
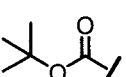
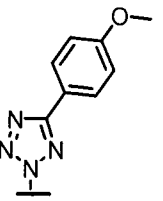
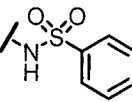
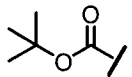
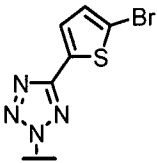
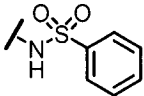
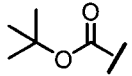
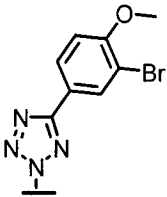
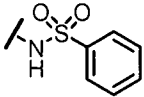
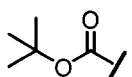
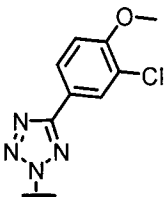
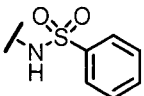
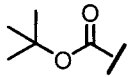
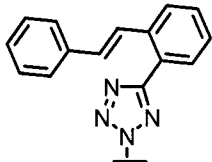
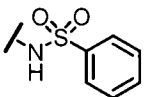
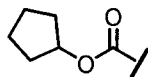
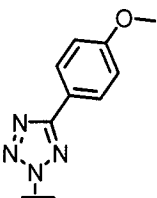
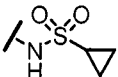
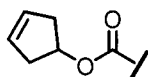
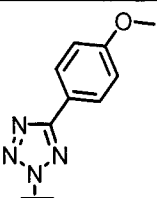
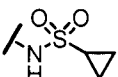
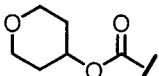
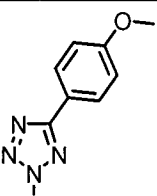
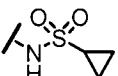
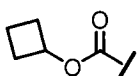
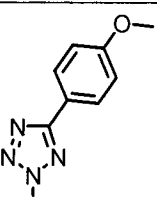
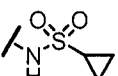


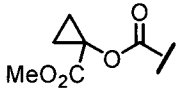
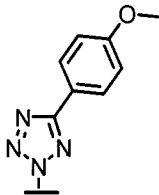
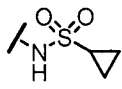
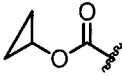
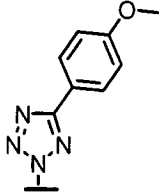
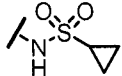
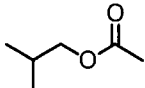
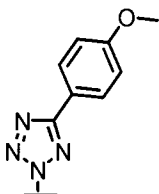
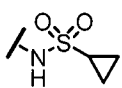
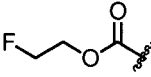
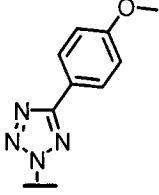
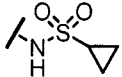
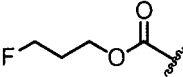
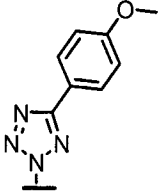
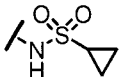
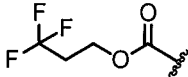
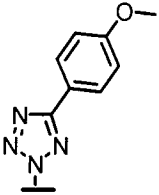
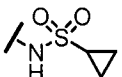
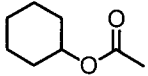
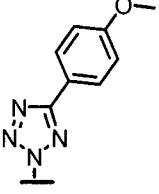
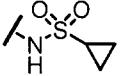
TABLA 1

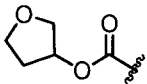
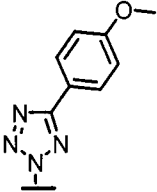
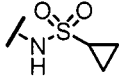
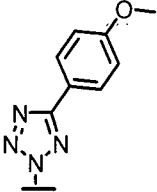
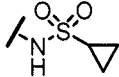
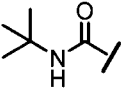
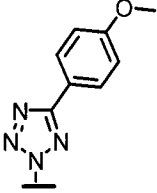
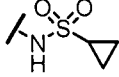
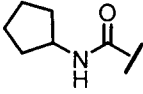
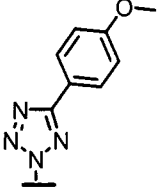
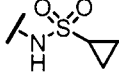
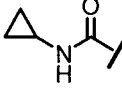
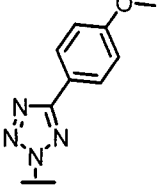
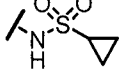
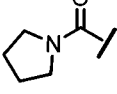
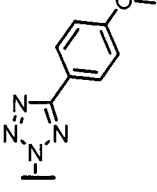
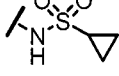
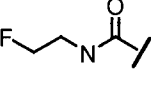
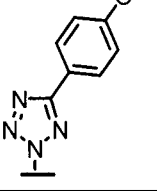
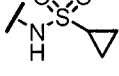
Ejemplo#	A	Q	G
15			

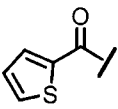
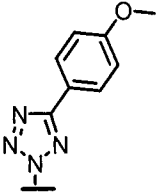
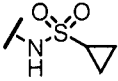
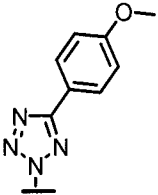
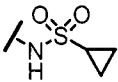
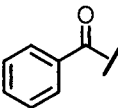
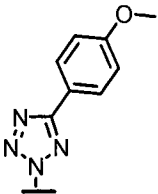
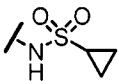
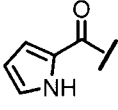
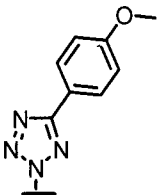
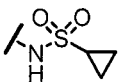
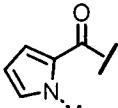
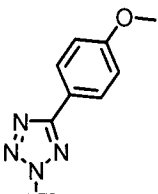
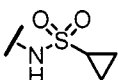
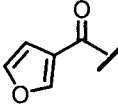
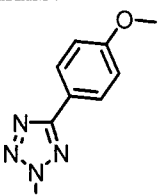
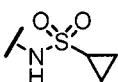
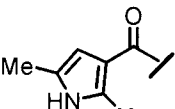
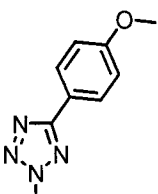
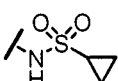
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			

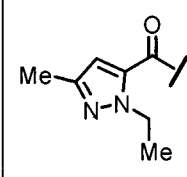
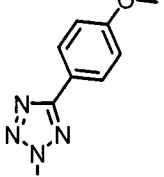
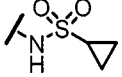
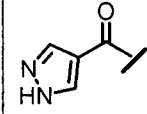
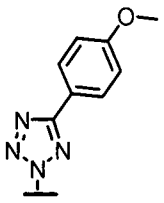
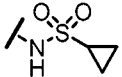
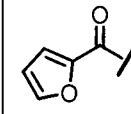
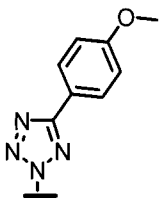
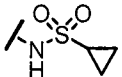
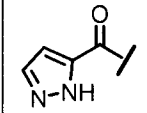
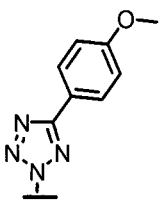
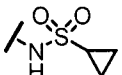
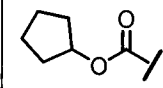
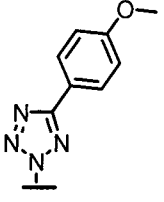
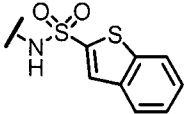
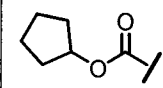
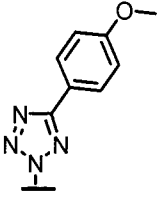
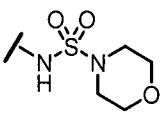
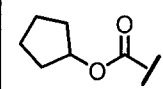
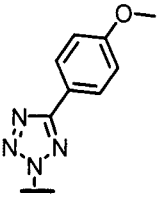
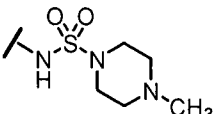
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			
31			

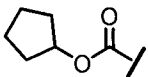
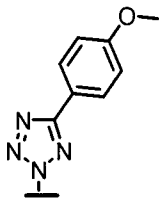
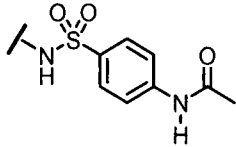
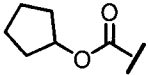
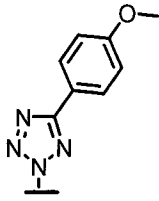
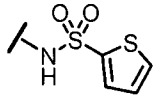
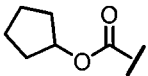
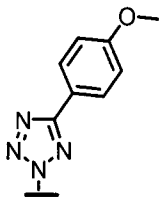
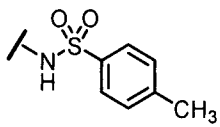
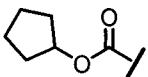
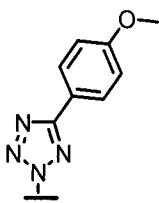
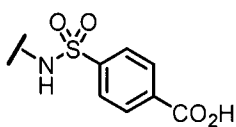
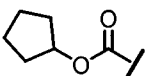
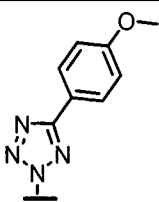
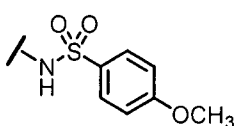
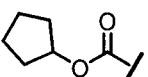
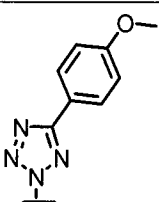
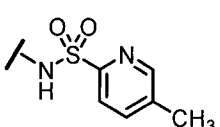
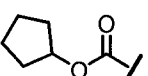
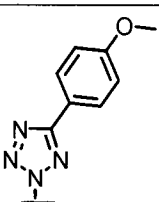
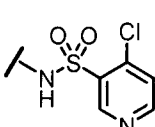
32			
33			
34			
35			
36			
37			
38			
39			

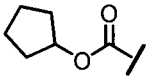
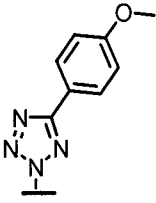
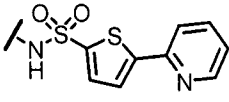
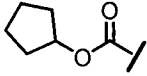
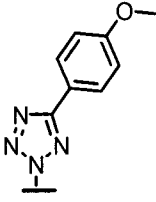
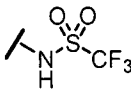
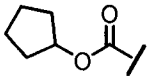
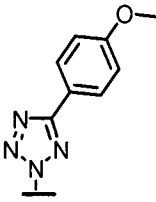
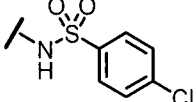
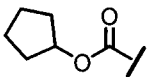
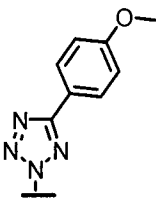
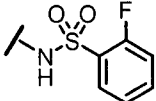
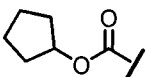
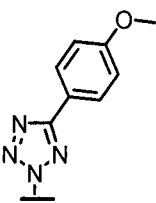
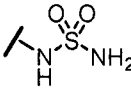
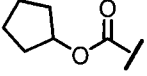
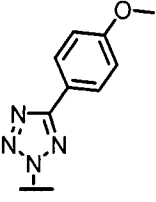
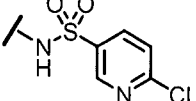
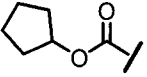
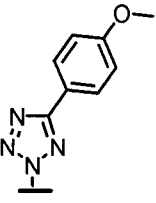
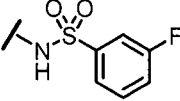
40			
41			
42			
43			
44			
45			
46			

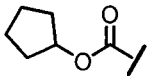
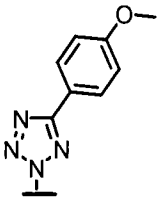
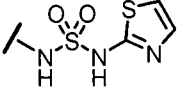
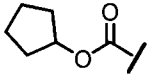
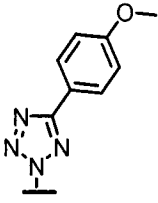
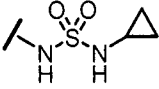
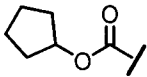
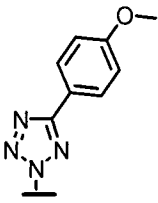
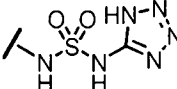
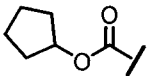
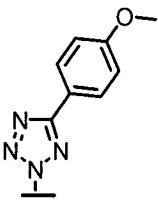
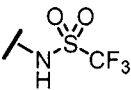
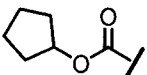
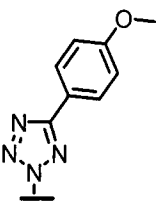
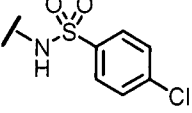
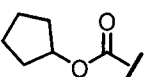
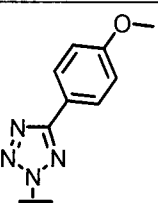
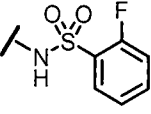
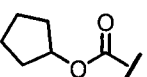
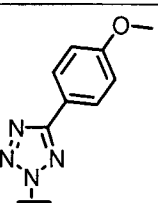
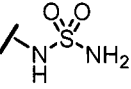
47			
48			
49			
50			
51			
52			
53			

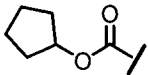
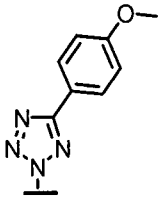
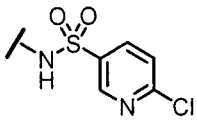
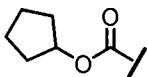
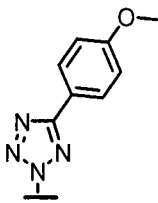
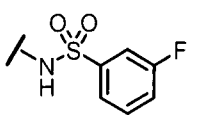
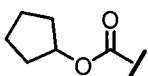
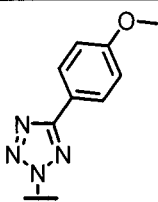
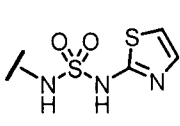
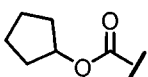
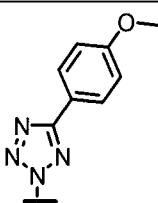
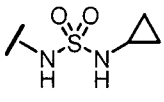
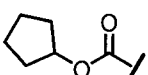
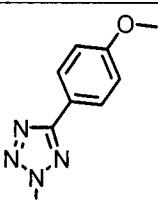
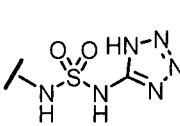
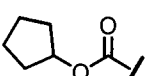
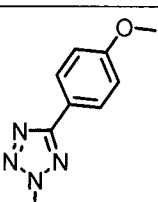
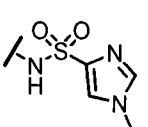
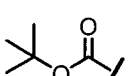
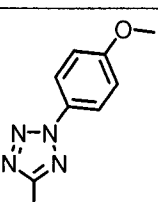
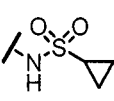
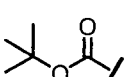
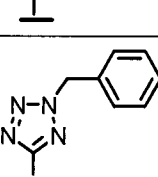
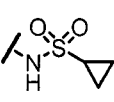
54			
55			
56			
57			
58			
59			
60			

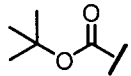
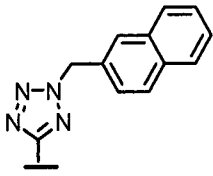
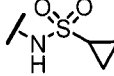
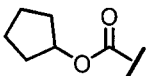
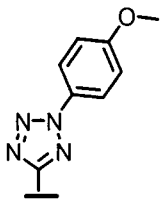
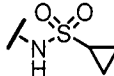
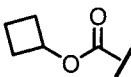
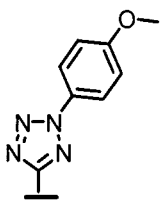
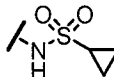
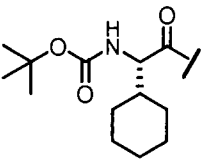
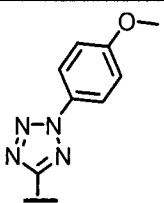
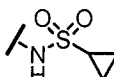
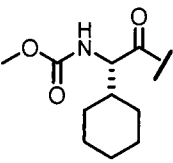
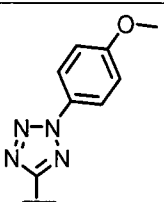
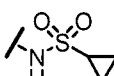
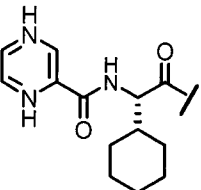
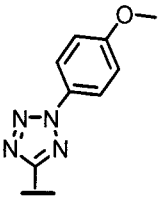
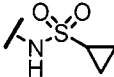
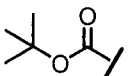
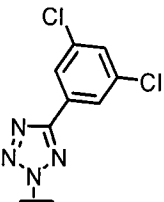
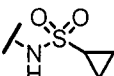
61	 <chem>CC(C)(C)C(=O)c1c[nH]n1C</chem>	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2nn[nH]2</chem>	 <chem>CS(=O)(=O)C1CC1</chem>
62	 <chem>O=C(O)c1c[nH]n1</chem>	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2nn[nH]2</chem>	 <chem>CS(=O)(=O)C1CC1</chem>
63	 <chem>O=C1C=CCO1</chem>	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2nn[nH]2</chem>	 <chem>CS(=O)(=O)C1CC1</chem>
64	 <chem>O=C(O)c1c[nH]n1</chem>	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2nn[nH]2</chem>	 <chem>CS(=O)(=O)C1CC1</chem>
65	 <chem>CC(=O)OC1CCCC1</chem>	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2nn[nH]2</chem>	 <chem>CS(=O)(=O)c1ccc2ccccc2s1</chem>
66	 <chem>CC(=O)OC1CCCC1</chem>	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2nn[nH]2</chem>	 <chem>CS(=O)(=O)N1CCOCC1</chem>
67	 <chem>CC(=O)OC1CCCC1</chem>	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2nn[nH]2</chem>	 <chem>CS(=O)(=O)N1CCN(C)CC1</chem>

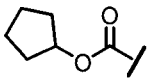
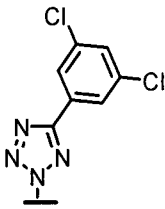
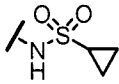
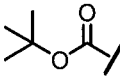
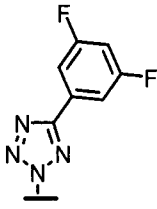
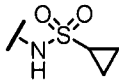
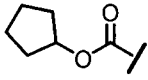
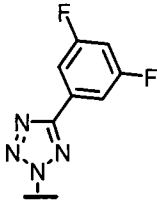
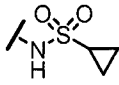
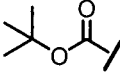
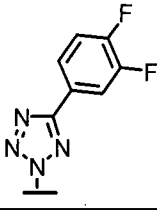
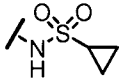
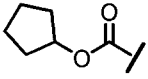
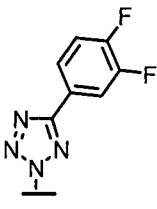
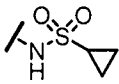
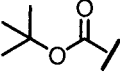
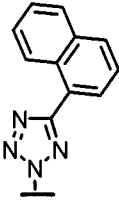
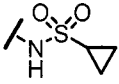
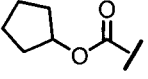
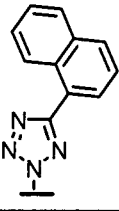
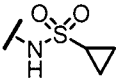
68			
69			
70			
71			
72			
73			
74			

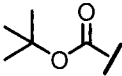
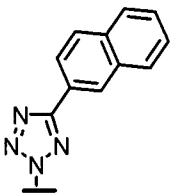
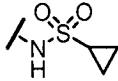
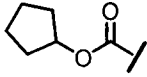
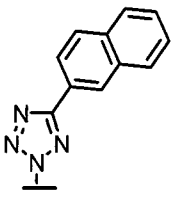
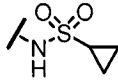
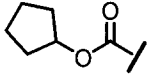
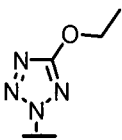
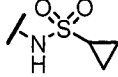
75			
76			
77			
78			
79			
80			
81			

82			
83			
84			
85			
86			
87			
88			

89			
90			
91			
92			
93			
94			
96			
98			

100			
101			
102			
103			
104			
105			
107			

108			
110			
111			
113			
114			
116			
117			

119			
120			
121			

La presente invención presenta composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster o prodroga del mismo.

En otra realización alternativa, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener además otros agentes anti-VHC. Los ejemplos de agentes anti-VHC incluyen, entre otros, interferón (por ej. alfa-interferón, beta-interferón, interferón consenso, interferón tratado con PEG, o interferón conjugado con albúmina u otro interferón), ribavirina, amantadina, Para consultar otros detalles, véanse S. Tan; A. Pause, Y. Shi, N. Sonenberg, Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies, *Nature Rev. Drug Discov.*, **1**, 867-881 (2002); WO 00/59929 (2000); WO 99/07733 (1999); WO 00/09543 (2000); WO 99/50230 (1999); US5861297 (1999); y US2002/0037998 (2002) que se incorporan a la presente como referencia en su totalidad.

En una realización adicional, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener además otros agentes inhibidores de la VHC proteasa.

De acuerdo a aún otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender además inhibidor(es) de otros blancos en el ciclo de vida del VHC, entre los que se incluye, pero sin carácter taxativo, helicasa, polimerasa, metaloproteasa, y sitio interno de entrada al ribosoma (IRES).

De acuerdo con otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender además otros agentes antivirales, antibacterianos, antifúngicos o anticancerosos, o un modulador inmunológico, u otro agente terapéutico.

De acuerdo con aún otra realización, la presente invención incluye métodos para tratar infecciones por hepatitis C en un sujeto que lo necesita, por medio de la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz como agente viral anti-VHC de un compuesto de la presente invención, o una sal, éster o prodroga aceptable para uso farmacéutico del mismo.

De acuerdo a otra realización, la presente invención incluye métodos para tratar infecciones por hepatitis C en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento, mediante la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz como agente antiviral anti-VHC o una cantidad inhibidora de una composición farmacéutica de la presente invención.

Una realización adicional de la presente invención incluye métodos de tratamiento de muestras biológicas que comprenden poner en contacto muestras biológicas con los compuestos de la presente invención.

Otro aspecto adicional de la presente invención es un proceso para preparar cualquiera de los compuestos de se indican en la presente empleando cualquiera de los medios que se indican en la presente.

DEFINICIONES

A continuación se listan las definiciones de diferentes términos que se usan para describir esta invención. Estas definiciones se aplican a los términos tal como se usan a lo largo de esta memoria descriptiva y reivindicaciones, a menos que se limite de otra manera en casos específicos, ya sea en forma individual o como parte de un grupo más grande.

El término "C₁-C₆ alquilo," o "C₁-C₈ alquilo," como se usa en la presente, se refiere a un radical de hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada que contiene entre uno y seis, o entre uno y ocho átomos de carbono, respectivamente. Entre los ejemplos de radicales C₁-C₆ alquilo se incluye a, pero no como limitación, los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *ter*-butilo, neopentilo, *n*-hexilo,; y entre los ejemplos de radicales alquilo C₁-C₁₂ se incluye a, pero no como limitación, los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *ter*-butilo, neopentilo, *n*-hexilo, heptilo, octilo,.

El término "C₂-C₆ alquenilo," o "C₂-C₈ alquenilo," en el contexto de la presente, denotan un grupo monovalente derivado de una porción hidrocarbonada por la remoción de un solo átomo de hidrógeno en donde la porción hidrocarbonada tiene al menos un doble enlace carbono-carbono y contiene entre dos y seis, o entre dos y ocho átomos de carbono, respectivamente. Entre los grupos alquenilo se incluye, pero sin carácter taxativo, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, heptenilo, octenilo y similares.

El término "C₂-C₆ alquinilo," o "C₂-C₈ alquinilo," en el contexto de la presente, denotan un grupo monovalente derivado de una porción hidrocarbonada por la remoción de un solo átomo de hidrógeno en donde la porción hidrocarbonada tiene al menos un triple enlace carbono-carbono y contiene entre dos y seis, o entre dos y ocho átomos de carbono , respectivamente. Entre los grupos alquinilo representativos se incluye, pero sin carácter taxativo, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, heptinilo, octinilo y similares.

El término "C₃-C₈-cicloalquilo", o "C₃-C₁₂-cicloalquilo," en el contexto de la presente, denota un grupo monovalente derivado de un compuesto de anillo carbocíclico saturado monocíclico o policíclico por la remoción de un solo átomo de hidrógeno donde el compuesto de anillo carbocíclico saturado tiene entre 3 y 8, o entre 3 y 12, átomos en el anillo, respectivamente. Entre los ejemplos de C₃-C₈ cicloalquilo se incluye, pero sin carácter taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilo y ciclooctilo; y entre los ejemplos de cicloalquilo C₃-C₁₂ se incluye, pero sin carácter taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo [2.2.1] heptilo, y biciclo [2.2.2] octilo.

El término "C₃-C₈-cicloalquenilo", o "C₃-C₁₂-cicloalquenilo" en el contexto de la presente, denotan un grupo monovalente derivado de un compuesto con un anillo carbocíclico monocíclico o policíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono por la remoción de un solo átomo de hidrógeno donde el compuesto de anillo carbocíclico tiene entre 3 y 8, o entre 3 y 12, átomos en el anillo, respectivamente. Entre los ejemplos de C₃-C₈ cicloalquenilo se incluyen, pero sin carácter taxativo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo,

ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, y similares; y entre los ejemplos de cicloalquenilo C_3 - C_{12} se incluye, pero sin carácter taxativo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, y similares.

El término "arilo", como se usa en la presente, se refiere a un sistema anular carbocíclico mono bicíclico que tiene uno o dos anillos aromáticos entre los que se incluye, pero sin carácter taxativo, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, idenilo y similares.

El término "arilalquilo," en el contexto de la presente, se refiere a un residuo C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_6 alquilo unido a un anillo arilo. Los ejemplos incluyen, pero sin carácter taxativo, bencilo, fenetilo y similares.

El término "heteroarilo," en el contexto de la presente, se refiere a un radical o anillo mono, bi, o tricíclico aromático con entre cinco y diez átomos en el anillo de los cuales al menos un átomo del anillo se selecciona entre S, O y N; en donde cualquier N o S contenido dentro del anillo opcionalmente puede estar oxidado. Heteroarilo incluye, pero sin carácter taxativo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, quinoxalinilo, y similares.

El término "heteroarilalquilo," en el contexto de la presente, se refiere a un residuo C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_6 alquilo unido a un anillo heteroarilo. Los ejemplos incluyen, pero sin carácter taxativo, piridinilmetilo, pirimidiniletilo y similares.

El término "heterocíclico" y "heterocicloalquilo" se pueden usar en forma intercambiable y se refieren a un anillo no aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros

o un sistema fusionado de grupos bi- o tri-cíclico, en donde (i) cada anillo contiene entre uno y tres heteroátomos que se eligen independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, (ii) cada anillo de 5 miembros tiene entre 0 y 1 dobles enlaces y cada anillo de 6 miembros tiene entre 0 y 2 dobles enlaces, (iii) los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, (iv) el heteroátomo de nitrógeno puede ser opcionalmente cuaternario, (iv) cualquiera de los anillos anteriores puede estar fusionado a un anillo de benceno. Entre los grupos heterocicloalquilo representativos se incluye, pero sin carácter taxativo, [1,3]dioxolano, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, y tetrahidrofurilo.

El término "sustituido" como se usa en la presente, se refiere al reemplazo independiente de uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno con sustituyentes entre los que se incluye, pero sin carácter taxativo, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, hidroxilo protegido, -NO₂, -CN, -NH₂, amino protegido, -NH -alquilo C₁-C₁₂, -NH -alquenilo C₂-C₁₂, -NH alquenilo C₂-C₁₂-, -NH -cicloalquilo C₃-C₁₂, -NH -arilo, -NH -heteroarilo, -NH -heterocicloalquilo, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino, -O- alquilo C₁-C₁₂, -O- alquenilo C₂-C₁₂-, -O- alquenilo C₂-C₁₂, -O- cicloalquilo C₃-C₁₂, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocicloalquilo, -C(O)- alquilo C₁-C₁₂, -C(O)- alquenilo C₂-C₁₂, -C(O)- alquenilo C₂-C₁₂, -C(O)- cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -CONH₂, -CONH- alquilo C₁-C₁₂, -CONH- alquenilo C₂-C₁₂, -CONH- alquenilo C₂-C₁₂, -CONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterocicloalquilo, -OCO₂- alquilo C₁-C₁₂, -OCO₂- alquenilo C₂-C₁₂, -OCO₂-

alquenilo C₂-C₁₂, -OCO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -OCO₂-arilo, -OCO₂-heteroarilo, -
 OCO₂-heterocicloalquilo, -OCONH₂, -OCONH- alquilo C₁-C₁₂, -OCONH-
 alquenilo C₂-C₁₂, -OCONH- alquenilo C₂-C₁₂, -OCONH- cicloalquilo C₃-C₁₂, -
 OCONH- arilo, -OCONH- heteroarilo, -OCONH- heterocicloalquilo, -NHC(O)-
 alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)-alquenilo C₂-C₁₂, -NHC(O)-alquenilo C₂-C₁₂, -NHC(O)-
 cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-
 heterocicloalquilo, -NHCO₂- alquilo C₁-C₁₂, -NHCO₂- alquenilo C₂-C₁₂, -NHCO₂-
 alquenilo C₂-C₁₂, -NHCO₂- cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHCO₂- arilo, -NHCO₂-
 heteroarilo, -NHCO₂- heterocicloalquilo, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH- alquilo C₁-
 C₁₂, -NHC(O)NH-alquenilo C₂-C₁₂, -NHC(O)NH-alquenilo C₂-C₁₂, -NHC(O)NH-
 cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-
 heterocicloalquilo, NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH- alquilo C₁-C₁₂, -NHC(S)NH-
 alquenilo C₂-C₁₂, -NHC(S)NH-alquenilo C₂-C₁₂, -NHC(S)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂,
 -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterocicloalquilo, -
 NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH- alquilo C₁-C₁₂, -NHC(NH)NH-alquenilo C₂-C₁₂, -
 NHC(NH)NH-alquenilo C₂-C₁₂, -NHC(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(NH)NH-
 arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)-
 alquilo C₁-C₁₂, -NHC(NH)-alquenilo C₂-C₁₂, -NHC(NH)-alquenilo C₂-C₁₂, -
 NHC(NH)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(NH)-arilo, -NHC(NH)-heteroarilo, -
 NHC(NH)-heterocicloalquilo, -C(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -C(NH)NH-alquenilo C₂-
 C₁₂, -C(NH)NH-alquenilo C₂-C₁₂, -C(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(NH)NH-arilo,
 -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterocicloalquilo, -S(O)-alquilo C₁-C₁₂, -
 S(O)-alquenilo C₂-C₁₂, - S(O)-alquenilo C₂-C₁₂, - S(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -
 S(O)-arilo, - S(O)-heteroarilo, - S(O)-heterocicloalquilo -SO₂NH₂, -SO₂NH-
 alquilo C₁-C₁₂, -SO₂NH- alquenilo C₂-C₁₂, -SO₂NH- alquenilo C₂-C₁₂, -SO₂NH-

cicloalquilo C₃-C₁₂, -SO₂NH- arilo, -SO₂NH- heteroarilo, -SO₂NH-heterocicloalquilo, -NHSO₂-alquilo C₁-C₁₂, -NHSO₂-alquenilo C₂-C₁₂, -NHSO₂-alquenilo C₂-C₁₂, -NHSO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHSO₂-arilo, -NHSO₂-heteroarilo, -NHSO₂-heterocicloalquilo, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo C₃-C₁₂, polialcoxialquilo, polialcoxilo, -metoximetoxilo, -metoxietoxilo, -SH, -S-alquilo C₁-C₁₂, -S-alquenilo C₂-C₁₂, -S-alquenilo C₂-C₁₂, -S-cicloalquilo C₃-C₁₂, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterocicloalquilo, metiltiometilo o -L'-R', en donde L' es C₁-C₆alquilenos, C₂-C₆alquilenos o C₂-C₆alquilenos, y R' es arilol, heteroarilol, heterocíclico, C₃-C₁₂cicloalquilo o C₃-C₁₂cicloalquenilo. Se entiende que los arilos, heteroarilos, alquilos, y similares pueden estar adicionalmente sustituidos. En algunos casos, cada sustituyente en una porción sustituida está además sustituida opcionalmente con uno o más grupos, y cada grupo se selecciona en forma independiente entre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NO₂, -CN, o -NH₂.

De acuerdo con la invención, cualquiera de los arilos, arilos sustituidos, heteroarilos y heteroarilos sustituidos que se describen en la presente, pueden ser cualquier grupo aromático. Los grupos aromáticos pueden estar sustituidos o sin sustituir.

Se entiende que cualquier grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo que se describe en la presente también puede ser reemplazado por un grupo alifático, un grupo alicíclico o un grupo heterocíclico. Un "grupo alifático" es un grupo no aromático que puede contener cualquier combinación de átomos de carbono, átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, oxígeno, nitrógeno u otros átomos, y que opcionalmente puede

contener una o más unidades de insaturación, por ejemplo, doble y/o triple enlace. Un grupo alifático puede ser de cadena lineal, ramificado o cíclico y preferiblemente contiene entre alrededor de 1 y alrededor de 24 átomos de carbono, más típicamente entre alrededor de 1 y alrededor de 12 átomos de carbono. Además de grupos de hidrocarburo alifático, entre los grupos alifáticos se incluye, por ejemplo, polialcoxialquilos, tales como polialquilen glicoles, poliaminas, y poliiminas, por ejemplo. Dicho grupo alifático puede estar adicionalmente sustituido. Se entiende que se pueden usar grupos alifáticos en lugar de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno, y alquinileno que se describen en la presente.

El término "alicíclico," como se usa en la presente, designa a un grupo monovalente que deriva de un compuesto anular carbocíclico saturado monocíclico o policíclico, por eliminación de un único átomo de hidrógeno. Entre los ejemplos se incluye, pero sin carácter taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo [2.2.1] heptilo, y biciclo [2.2.2] octilo. Dichos grupos alicíclicos pueden estar adicionalmente sustituidos.

Será evidente que en las diferentes realizaciones de la invención, el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, y heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir tienen la intención de ser monovalentes o divalentes. Por consiguiente, los grupos alquileno, alquenileno, y alquinileno, cicloalquileno, cicloalquenileno, cicloalquinoleno, arilalquileno, heteroarilalquileno y heterocicloalquileno se incluirán en las definiciones anteriores, y son aplicables para proveer las fórmulas de la presente con la valencia apropiada.

El término "grupo activador de hidroxilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo químico lábil que en el arte se sabe que activa a un grupo hidroxilo de modo que el mismo saldrá durante los procedimientos de síntesis tales como en una reacción de sustitución o de eliminación. Entre los ejemplos de grupos activadores de hidroxilo se incluye, pero sin carácter taxativo, mesilato, tosilato, triflato, *p*-nitrobenzoato, fosfonato y similares.

El término "hidroxi o hidroxilo activado", como se usa en la presente, se refiere a un grupo hidroxilo activado con un grupo activador de hidroxilo, como se definió anteriormente, incluyendo a los grupos mesilato, tosilato, triflato, *p*-nitrobenzoato, fosfonato, por ejemplo.

El término "hidroxilo protegido," como se usa en la presente, se refiere a un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector de hidroxilo, como se definió anteriormente, incluyendo a los grupos benzoílo, acetilo, trimetilsililo, trietilsililo, metoximetilo.

Los términos "halo" o "halógeno," como se usan en la presente, se refieren a un átomo que se selecciona de flúor, cloro, bromo y yodo.

Los compuestos que se describen en la presente contienen uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar origen a enantiómeros, diastereoisómeros, y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-, o como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos estos posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticos se pueden preparar a partir de sus respectivos precursores óptimamente activos por medio de los procedimientos que se describen en la presente, o por medio de la separación de mezclas racémicas. La separación

se puede llevar a cabo en presencia de un agente de separación, por medio de cromatografía o por medio de cristalización repetida o mediante alguna combinación de estas técnicas que son conocidas por los expertos en la materia. Otros detalles con respecto a las separaciones se pueden encontrar en Jacques, et al., Enantiomers, Racemates, and Resolutions (Enantiómeros racematos y separaciones) (John Wiley & Sons, 1981). Cuando los compuestos que se describen en la presente contienen dobles enlaces olefínicos, u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de otra manera, se tiene la intención de incluir a los compuestos tanto como isómeros geométricos E y Z. De forma similar, también se tiene la intención de incluir a todas las formas tautoméricas. La configuración de cualquier doble enlace carbono-carbono que aparece en la presente se selecciona por conveniencia solamente, y no tiene la intención de designar una configuración en particular a menos que el texto así lo indique; por consiguiente un doble enlace carbono-carbono que se represente arbitrariamente en la presente como *trans* puede ser *cis*, *trans*, o una mezcla de los dos en cualquier proporción.

El término "sujeto" como se usa en la presente se refiere a un animal. Un sujeto por lo tanto se refiere a, por ejemplo, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, conejillos de india y similares. Preferentemente el sujeto es un humano. Cuando el sujeto es un humano, en la presente se lo puede mencionar como paciente.

Como se usa en la presente, el término "sal aceptable para su uso farmacéutico" se refiere a aquellas sales de los compuestos preparados de acuerdo con el proceso de la presente invención que son, dentro del alcance

del juicio médico válido, apropiadas para usar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebida y similar, y están en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales aceptables para uso farmacéutico son bien conocidas en el arte.

El término "grupo protector de hidroxilo," como se usa en la presente, se refiere a un grupo químico lábil que en el arte se sabe que protege a un grupo hidroxilo contra reacciones indeseadas durante los procedimientos de síntesis. Luego de dicho(s) procedimiento(s) de síntesis, el grupo protector de hidroxilo, como se describe en la presente, se puede eliminar en forma selectiva. Los grupos protectores de hidroxilo conocidos en el arte se describen en forma general en T.H. Greene y P.G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (Grupos protectores en síntesis orgánica), 3ra edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Entre los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo se incluyen benciloxycarbonilo, 4-nitrobenciloxycarbonilo, 4-bromobenciloxycarbonilo, 4-metoxibenciloxycarbonilo, metoxycarbonilo, tert-butoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, difenilmetoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxycarbonilo, 2-furfuriloxycarbonilo, aliloxycarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, benzoílo, metilo, t-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsilil etilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, bencilo, para-metoxibencildifenilmetilo, trifenilmetil (tritilo), tetrahidrofurilo, metoximetilo, metiltiometilo, benciloximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, metanesulfonilo, para-toluenosulfonilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, y similares. Entre los grupos protectores de hidroxilo preferidos para la presente

invención están el acetilo (Ac o $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), benzoílo (Bz o $-\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$), y trimetilsililo (TMS o $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). Berge, *et al.* describe en detalle las sales aceptables para uso farmacéutico en J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y purificación de los compuestos de la invención, o separadamente mediante reacción de la función base libre con un ácido orgánico apropiado. Entre los ejemplos de sales aceptables para su uso farmacéutico se incluyen sin carácter taxativo las sales de adición ácida no tóxicas, por ejemplo, sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o mediante el uso de otros métodos que se usan en el arte tales como intercambio iónico. Entre otras sales aceptables para su uso farmacéutico se incluye, pero sin carácter taxativo, sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, camforato, camforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, iodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estoarato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, *p*-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales de metales alcalinos o alcalinos térreos representativas incluyen sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Otras sales aceptables para su uso

farmacéutico incluyen, cuando sea apropiado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario, y cationes amina que se forman usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo con entre 1 y 6 átomos de carbono, sulfonato y aril sulfonato.

El término "grupo protector de amino," como se usa en la presente, se refiere a un grupo químico lábil que en el arte se sabe que protege a un grupo amino contra reacciones indeseadas durante los procedimientos de síntesis. Luego de dicho(s) procedimiento(s) de síntesis, el grupo protector de amino, como se describe en la presente, se puede eliminar en forma selectiva. Los grupos protectores de amino que se conocen en el arte se describen en forma general en T.H. Greene y P.G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (Grupos protectores en síntesis orgánica), 3ra edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Entre los ejemplos de grupos protectores de amino se incluye, pero sin carácter taxativo, t-butoxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, y similares.

Según se usa aquí, el término "éster aceptable para uso farmacéutico" se refiere a ésteres de los compuestos obtenidos por el proceso de la presente invención que hidrolizan *in vivo* e incluyen aquellos que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto de origen o una sal del mismo. Los grupos éster apropiados incluyen, por ejemplo, aquellos derivados de ácidos carboxílicos alifáticos aceptables para uso farmacéutico, en particular ácidos alcanoico, alquenoico, cicloalcanoico y alcanodioico, donde cada unidad alquilo o alquenoilo con ventaja no tiene más de 6 átomos de carbono. Entre los ejemplos de ésteres particulares se incluye, pero sin

carácter taxativo, formatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

El término "pro-drogas aceptables para su uso farmacéutico" como se usa en la presente se refiere a aquellas pro-drogas de los compuestos obtenidos por el proceso de la presente invención que son, dentro del alcance del juicio médico válido, apropiadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y de animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebida, y similares, con una proporción razonable de relación beneficio/riesgo ratio, y efectivas para el uso que se intenta, así como las formas zwitteriónicas, cuando es posible, de los compuestos de la presente invención. "Prodroga", en el contexto de la presente se refiere a un compuesto, que es convertible in vivo por medios metabólicos (por ejemplo, por hidrólisis) para dar cualquier compuesto que responda a las fórmulas de la presente invención. En el arte se conocen diversas formas de prodrogas o profármacos, por ejemplo, los que se analizan en Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), *Methods in Enzymology* (Métodos en enzimología, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, (Diseño y aplicación de pro-drogas, libro de diseño y desarrollo de drogas) Capítulo 5, 113-191 (1991); Bundgaard, et al., *Journal of Drug Deliver Reviews*, 8:1-38(1992); Bundgaard, *J. of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 y sig. (1988); Higuchi y Stella (eds.) *Pro-drugs as Novel Drug Delivery Systems* (Pro-drogas como nuevos sistemas de administración), American Chemical Society (1975); y Bernard Testa & Joachim Mayer, "Hidrolisis In Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry

and enzymology, (Hidrólisis en el metabolismo de drogas y pro-drogas: química, bioquímica y enzimología)" John Wiley y Sons, Ltd. (2002).

El término "acilo" incluye residuos que derivan de ácidos, entre los que se incluye, pero sin carácter taxativo, ácidos carboxílicos, ácidos carbámicos, ácidos carbónicos, ácidos sulfónicos, y ácidos fosforosos. Entre los ejemplos se incluye a carbonilos alifáticos, carbonilos aromáticos, sulfonilos alifáticos, sulfinilos aromáticos, sulfinilos alifáticos, fosfatos aromáticos y fosfatos alifáticos. Entre los ejemplos de carbonilos alifáticos se incluye, pero sin carácter taxativo, acetilo, propionilo, 2-fluoroacetilo, butirilo, 2-hidroxiacetilo, y similares.

El término "solvente aprótico," como se usa en la presente, se refiere a un solvente que es relativamente inerte a la actividad de los protones, o sea, que no actúa como donador de protones. Entre los ejemplos se incluye, pero sin carácter taxativo, hidrocarburos, tales como hexano y tolueno, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como, por ejemplo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo, y similares, compuestos heterocíclicos, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano y N-metilpirrolidinona, y éteres tales como éter dietílico, éter bis-metoximetílico. Dichos solventes son bien conocidos por un experto en la materia, y se pueden preferir solventes individuales o mezclas de los mismos para compuestos y condiciones de reacción específicas, dependiendo de factores tales como la solubilidad de los reactivos, reactividad de los reactivos y rangos de temperatura preferidos, por ejemplo. Otros detalles sobre los solventes apróticos se pueden encontrar en libros de química orgánica o en monografías especializadas, por ejemplo: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification (Solventes orgánicos

propiedades físicas y métodos de purificación), 4ta ed., editado por John A. Riddick *et al.*, Vol. II, en las Techniques of Chemistry Series (Series de técnicas de química), John Wiley & Sons, NY, 1986.

Los términos "solvente orgánico protogénico," o "solvente prótico" como se usan en la presente, se refieren a un solvente que tiende a proveer protones, tales como un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, t-butanol, y similares. Dichos solventes son bien conocidos por un experto en la materia, y se pueden preferir solventes individuales o mezclas de los mismos para compuestos y condiciones de reacción específicas, dependiendo de factores tales como la solubilidad de los reactivos, reactividad de los reactivos y rangos de temperatura preferidos, por ejemplo. Otros detalles sobre los solventes protogénicos se pueden encontrar en libros de química orgánica o en monografías especializadas, por ejemplo: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification (Solventes orgánicos propiedades físicas y métodos de purificación), 4ta ed., editado por John A. Riddick *et al.*, Vol. II, en las Techniques of Chemistry Series (Series de técnicas de química), John Wiley & Sons, NY, 1986.

Las combinaciones de sustituyentes y variables vislumbradas por esta invención son solamente aquellas que resultan en la formación de compuestos estables. El término "estable", como se usa en la presente, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir la fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un período de tiempo suficiente para ser útiles para los propósitos que se detallan en la presente (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

Los compuestos sintetizados se pueden separar de una mezcla de reacción y posteriormente purificar por medio de un método tal como cromatografía en columna, cromatografía líquida de alta presión, o recristalización. Como puede ser apreciado por un especialista en el arte, serán evidentes otros métodos de síntesis de los compuestos de las fórmulas de la presente para un experto en la materia. Además, los diferentes pasos de síntesis se pueden llevar a cabo en una secuencia u orden alternativo para dar los compuestos deseados. Además, los solventes, temperaturas, duración de las reacciones, etc. que se ilustran en la presente son para fines ejemplificativos solamente y los especialistas con conocimientos normales en la materia reconocerán que las variaciones en las condiciones de reacción pueden producir los productos macrocíclicos con puente deseados de la presente invención. Las transformaciones químicas de síntesis y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) que son útiles en la síntesis de compuestos son conocidos para un experto en la materia e incluyen, por ejemplo, aquellos tales como los que se describen en R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2da. Ed., John Wiley y Sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley y Sons (1994); y L. Paquette, ed., Enciclopedia de Reagents for Organic Synthesis (Enciclopedia de reactivos para síntesis orgánica), John Wiley y Sons (1995).

Los compuestos de esta invención se pueden modificar agregando diversas funcionalidades por medio de las vías sintéticas que se describen en la presente para aumentar las propiedades de selectividad biológica. Dichas

modificaciones son conocidas en el arte y pueden incluir a aquellas que incrementan la penetrancia biológica en un sistema biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), que incrementan la disponibilidad oral, que incrementan la solubilidad para permitir la administración por inyección, que alteran el metabolismo y que alteran la tasa de excreción.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención formulado junto con uno o más vehículos aceptables para su uso farmacéutico. Según se usa aquí, el término "vehículo aceptable para uso farmacéutico" significa una carga, diluyente, material encapsulante o auxiliar de formulación no tóxico, inerte, sólido, semisólido o líquido de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos aceptables para uso farmacéutico son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; goma tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de maní, aceite de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes reguladores del pH tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua libre de pirogenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones amortiguadoras de pH al fosfato, así como otros

lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes desmoldantes, agentes de recubrimiento, agentes endulzantes, saborizantes y aromatizantes, en la composición también pueden haber conservantes y antioxidantes presentes, de acuerdo con el juicio de quien la formule. Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar a humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (por ejemplo como polvos, ungüentos o gotas), bucal, o como rocío oral o nasal.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar en forma oral, parenteral, por rociado e inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un reservorio implantado, preferiblemente por medio de administración oral o por inyección. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener cualquier vehículo, adyuvante o transportador no tóxico aceptable para uso farmacéutico. En algunos casos, el pH de la formulación se puede ajustar con ácidos, bases o amortiguadores aceptables para uso farmacéutico para potenciar la estabilidad del compuesto formulado o de su forma de presentación. El término parenteral como se usa en la presente incluye a inyección o técnicas de infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires aceptables para uso farmacéutico. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes que se usan comúnmente en el arte tales como, por ejemplo, agua u otros solventes,

agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino, y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitan, y mezclas de los mismos. Junto con los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir coadyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, agentes endulzantes, saborizantes, y aromatizantes.

Los preparados inyectables, por ejemplo, suspensiones estériles inyectables acuosas o al aceite se pueden formular de acuerdo con el arte conocido usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados. La preparación estéril inyectable también puede ser una solución, suspensión o emulsión estéril inyectable en un diluyente o solvente aceptable para su uso parenteral, no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear figuran agua, solución de Ringer, solución de cloruro de sodio U.S.P. e isotónica. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como solventes o medios de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave entre los que se incluye a mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de los inyectables.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene bacterias, o incorporando esterilizando

agentes en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de usar.

Para prolongar el efecto de una droga, frecuentemente es deseable hacer más lenta la absorción de la droga desde una inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir usando una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con baja solubilidad en agua. La tasa de absorción de la droga depende entonces de su tasa de disolución, lo que, a la vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. De forma alternativa, la absorción con retraso de una droga administrada en forma parenteral se lleva a cabo por medio de la disolución o dispersión de la droga en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectable se hacen formando matrices microencapsuladas de la droga en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de droga a polímero y de la naturaleza del polímero en particular que se emplee, se puede controlar la velocidad de liberación de la droga. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan por atrapamiento de la droga en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios, que se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes apropiados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que sean sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura del cuerpo y que por lo tanto se fundan en la cavidad rectal o vaginal y liberen el compuesto activo.

Formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos, y gránulos. En dichas formas sólidas de dosificación, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, aceptable para su uso farmacéutico, tal como citrato de sodio o fosfato de calcio y/o: a) rellenos o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa, y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de solución tales como parafina, f) aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y glicerol monoestearato, h) absorbentes tales como caolina y arcilla bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosificación puede comprender también agentes reguladores del pH.

También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular etcétera.

Los compuestos activos también pueden estar en una forma micro-encapsulada con uno o más de los excipientes que se acaban de mencionar. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y revestimientos tales como

recubrimientos entéricos, recubrimientos para controlar la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en el arte de la formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con por lo menos un diluyente inerte como por ejemplo sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, al igual que en la práctica normal, sustancias adicionales diferentes de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para comprimidos y otros coadyuvantes para comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación pueden comprender también agentes reguladores del pH. Opcionalmente, estos pueden contener agentes opacificantes y también pueden estar hechos por completo de una composición que libera el(los) ingrediente(s) activo(s), o preferentemente, en ciertas partes del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de embebido que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, sprays, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo aceptable para uso farmacéutico y cualquier conservante o solución amortiguadora de pH que puedan ser necesarios. También están contempladas las formulaciones oftálmicas, gotas oculares, ungüentos, polvos y soluciones para ojos, como dentro del alcance de esta invención.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de la presente invención, excipientes tales como grasas

animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, goma tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, silicatos, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y aerosoles pueden contener, además de los compuestos de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los sprays pueden contener adicionalmente los propelentes acostumbrados tales como clorofluorohidrocarburos.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proveer la administración controlada al cuerpo de un compuesto. Dichas formas de dosificación se pueden hacer disolviendo o dosificando el compuesto en el medio adecuado. También se pueden utilizar mejoradores de absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar o bien proporcionando una membrana controladora de la velocidad o bien dispersando el compuesto en una matriz de polímero o gel.

Actividad antiviral

Una cantidad o dosis inhibidora de los compuestos de la presente invención puede oscilar entre aproximadamente 0,1 mg/Kg y aproximadamente 500 mg/Kg, como alternativa entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg/Kg. Las cantidades o dosis inhibidoras también dependerán de la vía de administración, así como de la posibilidad de co-administración con otros agentes.

De acuerdo a los métodos de tratamiento de la presente invención, las infecciones virales se tratan o previenen en un sujeto, tal como un humano o mamífero inferior, administrando al sujeto una cantidad eficaz como agente anti

hepatitis C de un compuesto de la presente invención, en dichas cantidades y durante dichos tiempos como sea necesario para conseguir el resultado deseado. Un método adicional de la presente invención es el tratamiento de las muestras biológicas con una cantidad inhibidora de un compuesto de la composición de la presente invención en cantidades tales y durante un tiempo tal como sea necesario para lograr el resultado deseado.

El término "cantidad eficaz como agente antiviral anti-hepatitis C" de un compuesto de la invención, en el contexto de la presente, significa una cantidad suficiente del compuesto de modo de disminuir la carga viral en una muestra biológica o en un sujeto. Como está bien entendido en las artes médicas, una cantidad eficaz como agente anti-hepatitis C eficaz de un compuesto de esta invención estará en una relación razonable de beneficio/riesgo aplicable a cualquier tratamiento médico.

El término "cantidad inhibidora" de un compuesto de la presente invención significa una cantidad suficiente para disminuir la carga viral de hepatitis C en una muestra biológica o un sujeto. Queda entendido que cuando dicha cantidad inhibidora de un compuesto de la presente invención se administra a un sujeto será con una relación de riesgo/beneficio aplicable a cualquier tratamiento médico según lo determine un médico. El término "muestra(s) biológica(s)" como se usa en la presente, significa una sustancia de origen biológico que se usa para administrar a un sujeto. Entre los ejemplos de muestras biológicas se incluye, pero sin carácter taxativo sangre y componentes de la misma tales como plasma, plaquetas, subpoblaciones de células sanguíneas y similares; órganos tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, y similares; esperma y óvulos; médula ósea y componentes de la

misma; o células madre. Por consiguiente, otra realización de la presente invención es un método para tratar una muestra biológica haciendo contactar dicha muestra biológica con una cantidad inhibidora de un compuesto o composición farmacéutica de la presente invención.

Ante la mejora de la condición del sujeto, se puede administrar una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de esta invención, si es necesario. A continuación, se pueden reducir la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, en función de los síntomas, del nivel al que se detuvo la condición mejorada en donde se han aliviado los síntomas a un nivel deseado, el tratamiento se debería interrumpir. El sujeto puede, sin embargo, requerir tratamiento intermitente a largo plazo ante cualquier recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

Se comprenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico a cargo dentro del alcance del buen juicio médico. La dosis inhibidora específica para un paciente en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico que se está empleando; la composición específica que se está empleando; la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo y dieta del paciente; el momento de la administración, la ruta de administración, y la tasa de excreción del compuesto específico que se está empleando; la duración del tratamiento; las drogas que se utilizan en combinación o de manera coincidente con el compuesto específico que se está empleando; y otros factores bien conocidos en la ciencia médica.

La dosis inhibidora diaria total de los compuestos de esta invención se administra a un sujeto en una única dosis o en dosis divididas que pueden tener cantidades de, por ejemplo, entre 0,01 y 50 mg/kg de peso corporal o más usualmente entre 0,1 y 25 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis única pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para llegar a la dosis diaria. En general, los regímenes de tratamiento de acuerdo con la presente invención comprenden la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento de entre aproximadamente 10mg y aproximadamente 1.000 mg del (de los) compuesto(s) de la presente invención por día en dosis únicas o múltiples.

A menos que se defina de otra forma, todos los términos científicos y técnicos que se usan en la presente están de acuerdo con el significado comúnmente conocido para un experto en la materia. Todas las publicaciones, patentes, solicitudes de patentes publicadas, y otras referencias que se mencionan en la presente están incorporadas a la presente como referencia en su totalidad.

ABREVIATURAS

Las abreviaturas que se han utilizado en las descripciones de los esquemas y los ejemplos siguientes son:

ACN para acetonitrilo;

Ac para acetilo;

Boc para *ter*-butoxicarbonilo;

Bz para benzoílo;

Bn para bencilo;

CDI para carbonildiimidazol;

dba para dibencilideno acetona;
CDI para 1,1'-carbonildiimidazol;
DBU para 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno;
DCM para diclorometano;
DIAD para azodicarboxilato de diisopropilo;
DMAP para N,N-dimetilaminopiridina;
DMF para dimetil formamida;
DMSO para dimetil sulfóxido;
dppb para difenilfosfino butano;
EtOAc para acetato de etilo;
HATU para hexafluorofosfato de 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio;
iPrOH para isopropanol;
NaHMDS para bis(trimetilsilil)amida de sodio;
NMO para N-óxido de N-metilmorfolina;
MeOH para metanol;
Ph para fenilo;
POPd para dihidrógeno diclorobis(di-ter-butilfosfino)paladio(II);
TBAHS para sulfato ácido de tetrabutil amonio;
TEA para trietilamina;
THF para tetrahidrofurano;
TPP para trifenilfosfina;
Tris para Tris(hidroximetil)aminometano;
BME para 2-mercaptoetanol;

BOP para hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio;

COD para ciclooctadieno;

DAST para trifluoruro de dietilaminoazufre;

DABCIL para 6-(N-4'-carboxi-4-(dimetilamino)azobenceno)-aminohexil-1-O-(2-cianoetil)-(N,N-diisopropil)-fosforamidita;

DCM para diclorometano;

DIAD para azodicarboxilato de diisopropilo;

DIBAL-H para hidruro de diisobutilaluminio;

DIEA para diisopropil etilamina;

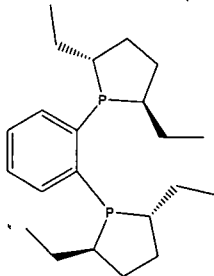
DMAP para N,N-dimetilaminopiridina;

DME para etilenglicol dimetil éter;

DMEM para Medio Eagle Modificado de Dulbecco;

DMF para N,N-dimetil formamida;

DMSO para dimetilsulfóxido;



DUPHOS para ;

EDANS para ácido 5-(2-Amino-etilamino)-naftalen-1-sulfóninco;

EDCI o EDC para clorhidrato de 1-(3-dietilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;

EtOAc para acetato de etilo;

HATU para hexafluorofosfato de O (7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N' – tetrametiluronio;

Cat. de Hoveyda para dicloro(o-isopropoxifenilmetileno)
(triciclohexilfosfina)rutenio(II);

KHMDS es potasio bis(trimetilsililo) amida;

Ms para mesilo;

EtOAc para acetato de etilo;

g para gramo(s);

h para hora(s);

NMM para N-4-metilmorfolina

PyBrOP para hexafluorofosfato de bromo-tri-pirrolidino-fosfonio;

Ph para fenilo

RCM para metátesis de cierre de anillos;

RT para transcripción inversa;

RT-PCR para reacción de transcripción inverse de cadena de
polimerasa ;

TEA para trietil amina;

TFA para ácido trifluoroacético;

MeOH para metanol;

mg para miligramo(s);

min para minuto(s);

MS para espectrometría de masas;

RMN para resonancia magnética nuclear;

rt para temperatura ambiente

THF para tetrahidrofurano;

TLC para cromatografía en capa delgada;

TPP o PPh_3 para trifenilfosfina;

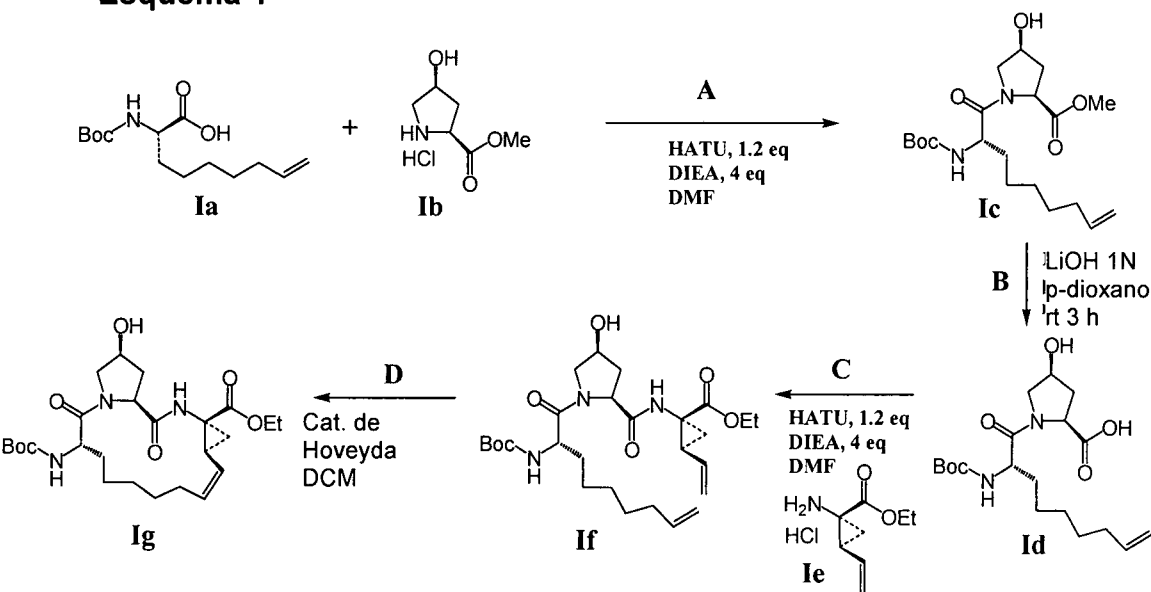
*t*BOC o Boc para *ter*-butiloxi carbonilo , y

Xantfos para 4,5-Bis-difenilfosfanil-9,9-dimetill-9H-xanteno.

MÉTODOS DE SÍNTESIS

Los compuestos y procesos de la presente invención se comprenderán mejor en conexión con los siguientes esquemas de síntesis que ilustran los métodos mediante los cuales se pueden preparar los compuestos de la invención.

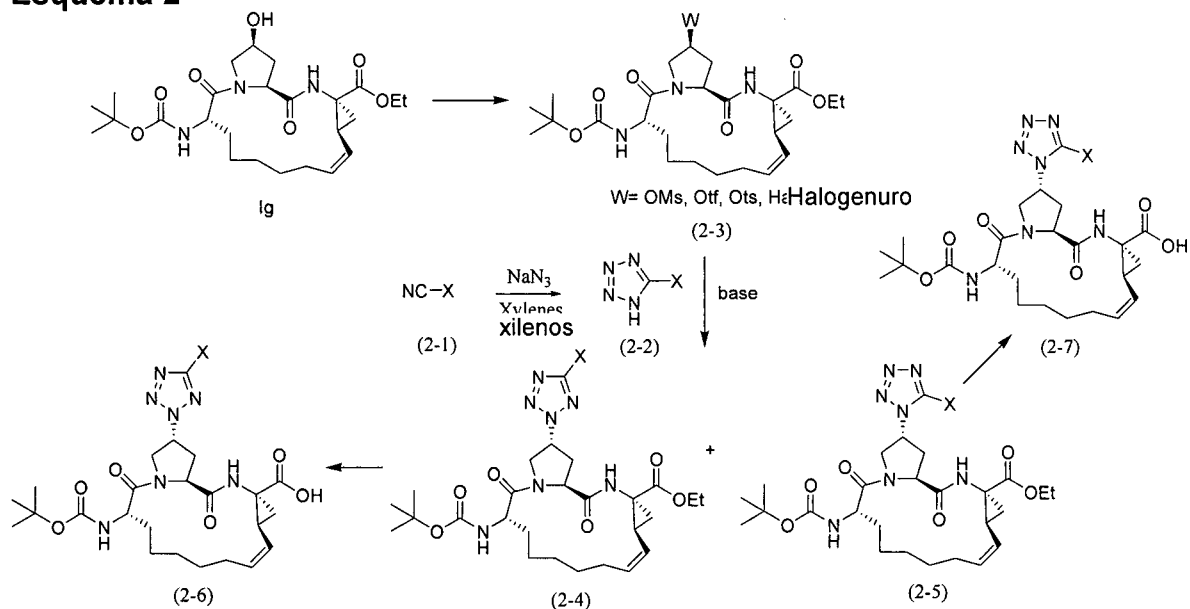
Esquema 1



El Esquema 1 describe la síntesis del intermediario Ig. El precursor peptídico cíclico Ig se sintetizó a partir de ácido Boc-L-2-amino-8-nonenoico Ia y éster metílico de cis-L-hidroxiprolina Ib mediante los pasos A-D que se establecen en general en el Esquema 1. Para detalles adicionales de los métodos de síntesis que se emplearon para producir el precursor peptídico cíclico Ig, véase la Patente de los EE.UU. No. 6.608.027, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad. En vez de Ia se pueden utilizar otros derivados de aminoácidos que contienen un terminal alqueno para crear estructuras macrocíclicas

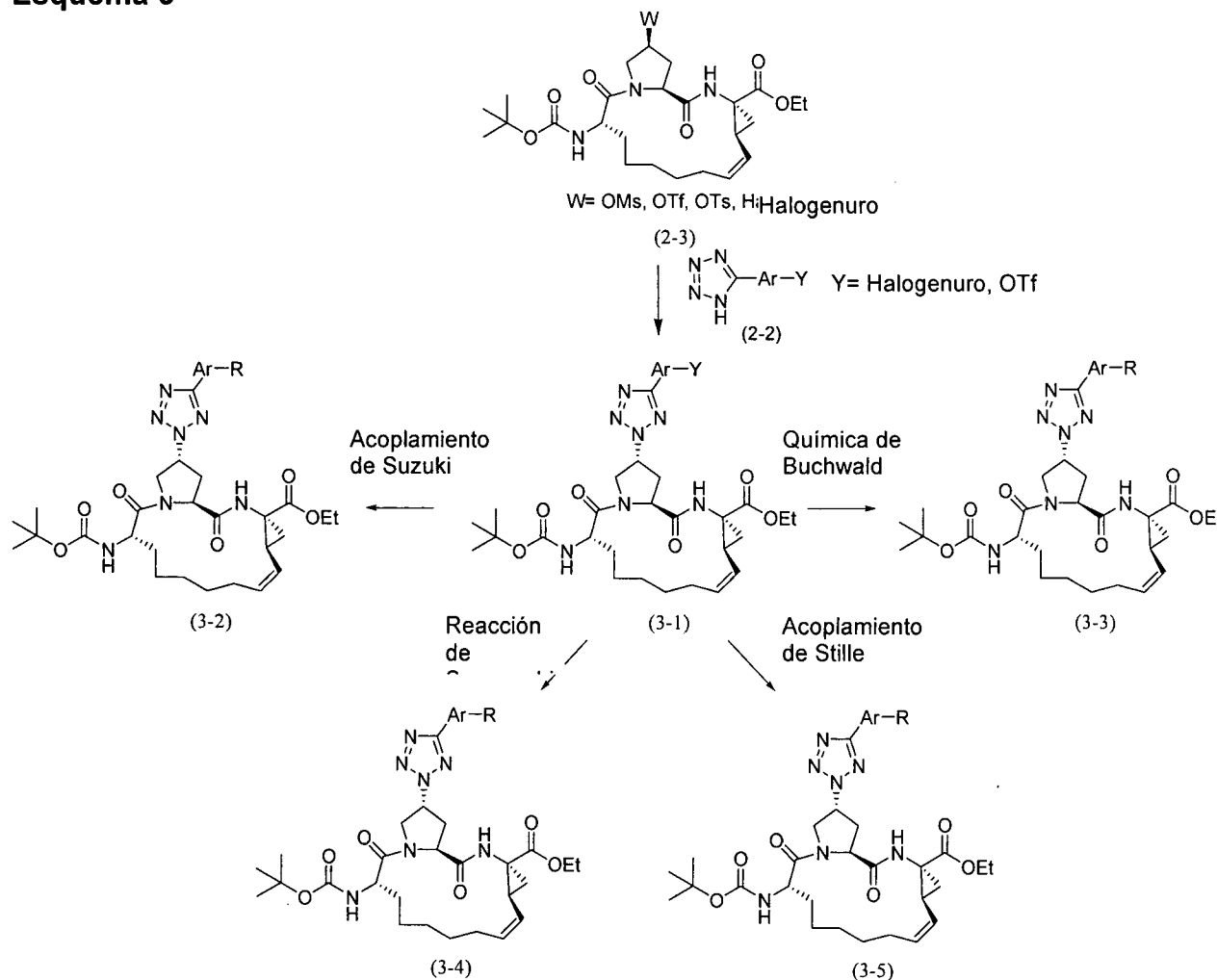
variadas (para detalles adicionales véase WO/0059929). La metátesis de cierre del anillo con un catalizador a base de Rutenio dio el intermediario clave deseado Ig (para detalles adicionales sobre la metátesis de cierre del anillo véanse las revisiones recientes: Grubbs et al., *Acc. Chem. Res.*, 1995, 28, 446; Shrock et al., *Tetrahedron* 1999, 55, 8141; Furstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 3012; Tmka et al., *Acc. Chem. Res.* 2001, 34, 18; y Hoveyda et al., *Chem. Eur. J.* 2001, 7, 945).

Esquema 2



El Esquema 2 ilustra el método de síntesis general de los análogos de tetrazol. Los tetrazoles sustituidos en la posición 5 (2-2) se sintetizaron a partir de compuestos nitrilo (2-1) con azidas, pero sin limitarse a azida de sodio. El intermediario (2-4) y (2-5) se puede hacer por sustitución SN2 de grupos hidroxilo activados por conversión del intermediario hidroxilado 1g a un grupo saliente apropiada como por ejemplo, aunque sin carácter taxativo OMs, OTs, OTf, bromuro, o yoduro. La subsiguiente hidrólisis del éster da los compuestos de fórmula (2-6) o (2-7).

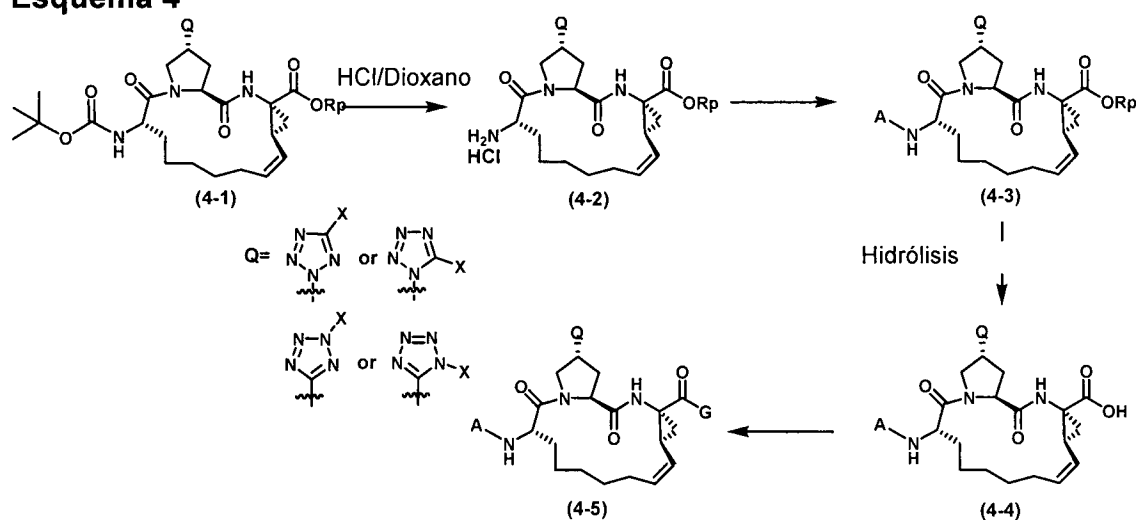
Esquema 3



El Intermediario (3-1) se sintetizó en dichas condiciones con mesilato macrocíclico (2-3) y tetrazoles sustituidos en la posición 5 según se describe en el Esquema 2. El intermediario (3-1) se puede someter luego a reacciones de acoplamiento de Suzuki, reacciones de Sonogashira, o acoplamientos de Stille en la posición que ocupa el halogenuro u OTf. Para detalles adicionales concernientes a la reacción de acoplamiento de Suzuki véase: A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1991**, 63, 419-422 y A. R. Martin, Y. Yang, *Acta Chem. Scand.* **1993**, 47, 221-230. Para detalles adicionales sobre la reacción de Sonogashira véase: Sonogashira, Comprehensive Organic Synthesis, Volumen 3, Capítulos

2,4 y Sonogashira, *Synthesis* **1977**, 777. Para detalles adicionales sobre la reacción de acoplamiento de Stille véase: J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 508-524, M. Pereyre *et al.*, *Tin in Organic Synthesis* (Butterworths, Boston, 1987) pp 185-207 *cita*, y una revisión de las aplicaciones en síntesis en T. N. Mitchell, *Synthesis* **1992**, 803-815. La reacción de Buchwald permite la sustitución de aminas, tanto primarias como secundarias, así como heterociclos con 1H-nitrógeno en el bromuro de arilo. Para detalles adicionales sobre la reacción de Buchwald véase J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2046-2067.

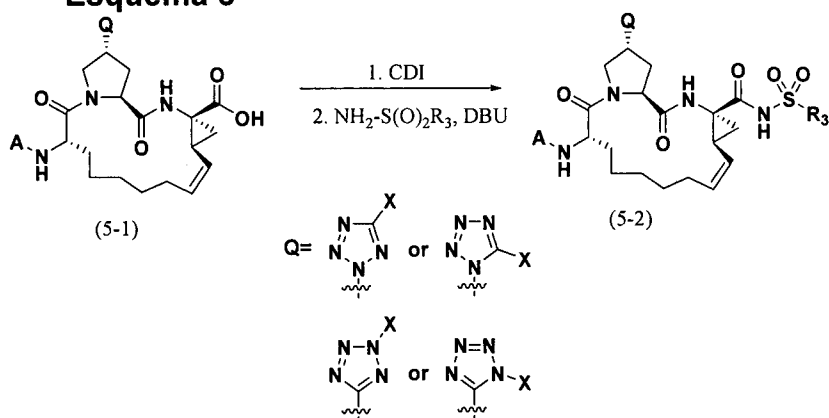
Esquema 4



El Esquema 4 ilustra la modificación del N-terminal y el C-terminal del macrociclo. La desprotección de la unidad Boc con un ácido, como por ejemplo, aunque sin carácter taxativo ácido clorhídrico da los compuestos con la fórmula (4-2). La unidad amino de fórmula (4-2) se puede alquilar o acilar con grupos apropiados halogenuro de alquilo o acilo para dar los compuestos de fórmula (4-3). Los compuestos de fórmula (4-3) se pueden hidrolizar con una base tal como hidróxido de litio para liberar la unidad ácida de fórmula (4-4). Después

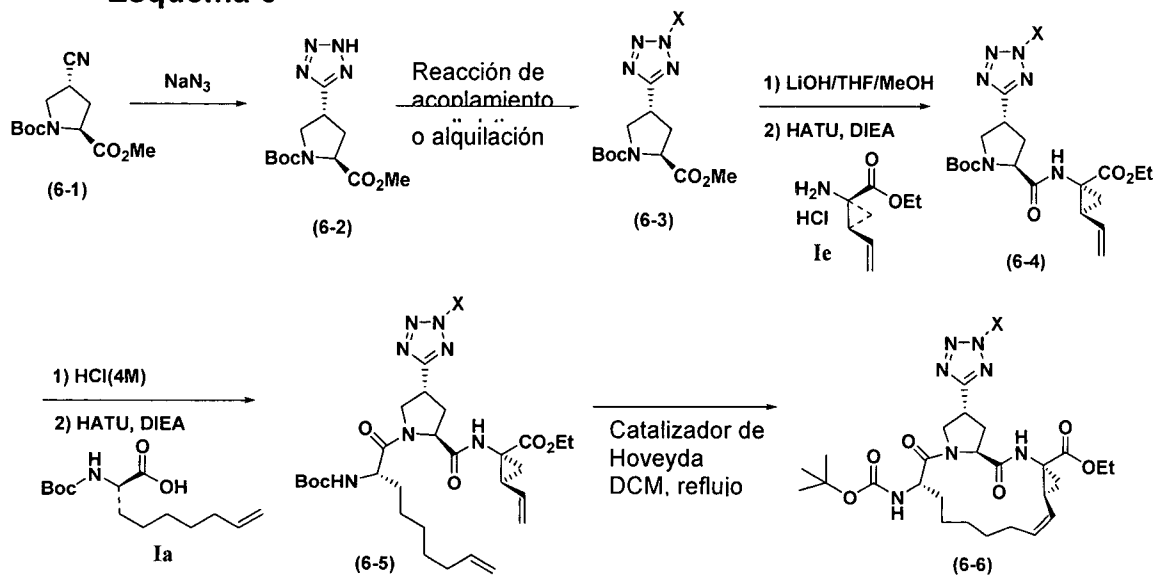
de la activación de la unidad ácida se realiza un tratamiento con grupos acilo o sulfonilo apropiados para dar los compuestos de fórmula (4-5).

Esquema 5



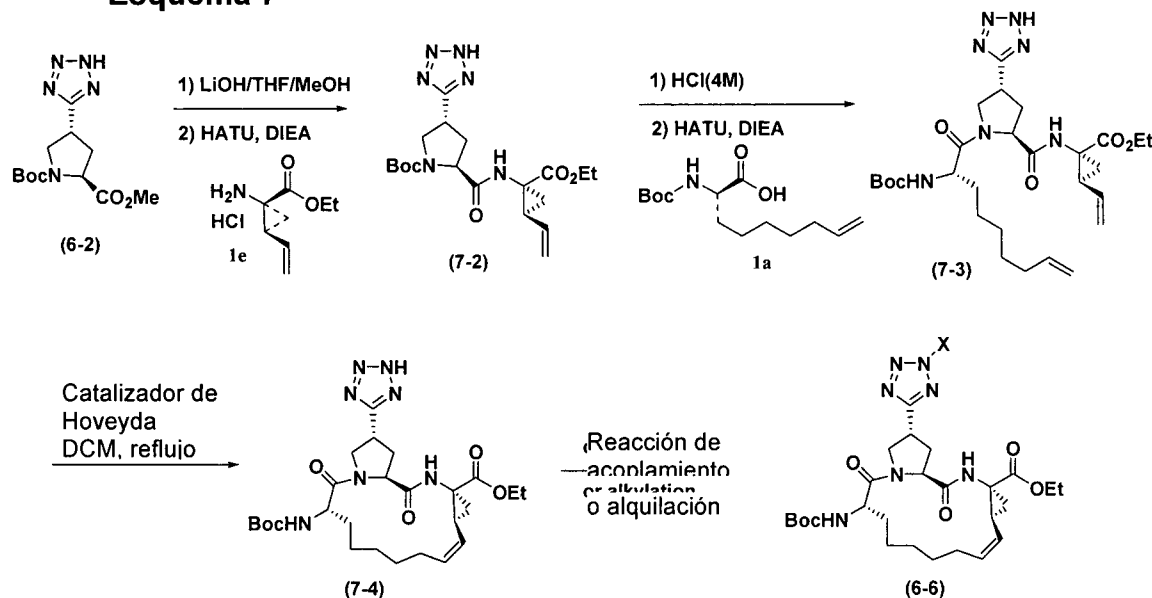
Las sulfonamidas (5-2) se prepararon a partir de los ácidos correspondientes (5-1) sometiendo al ácido a un reactivo de acoplamiento (es decir CDI, HATU, DCC, EDC etcétera) a la temperatura ambiente o a alta temperatura, con el subsiguiente agregado de la sulfonamida correspondiente $\text{R}_3\text{-S(O)}_2\text{-NH}_2$ en presencia de base donde R_3 es según se definió anteriormente.

Esquema 6



Los tetrazoles unidos a través de un carbono (6-6) se prepararon a partir de materias primas de origen comercial (6-1) siguiendo los procedimientos que se ilustran en el Esquema 6. Los compuestos (6-6) se pueden convertir fácilmente en los ácidos y sulfonamidas correspondientes usando los métodos que se mostraron en el Esquema 4 y el Esquema 5.

Esquema 7



Los tetrazoles (6-6) se pudieron preparar a partir de una vía alternativa según se muestra en el Esquema 7. La síntesis comenzó con el intermediario común (6-2), en vez de la instalación de grupos aromáticos sobre el anillo tetrazol, el compuesto (6-2) se acopló con P1 seguido de P3 para dar (7-3), que fue capaz de formar un compuesto macrocíclico (7-4) en las condiciones de metátesis. El compuesto (7-4) sirvió como un intermediario común para la siguiente modificación sobre el anillo tetrazol para dar (6-6).

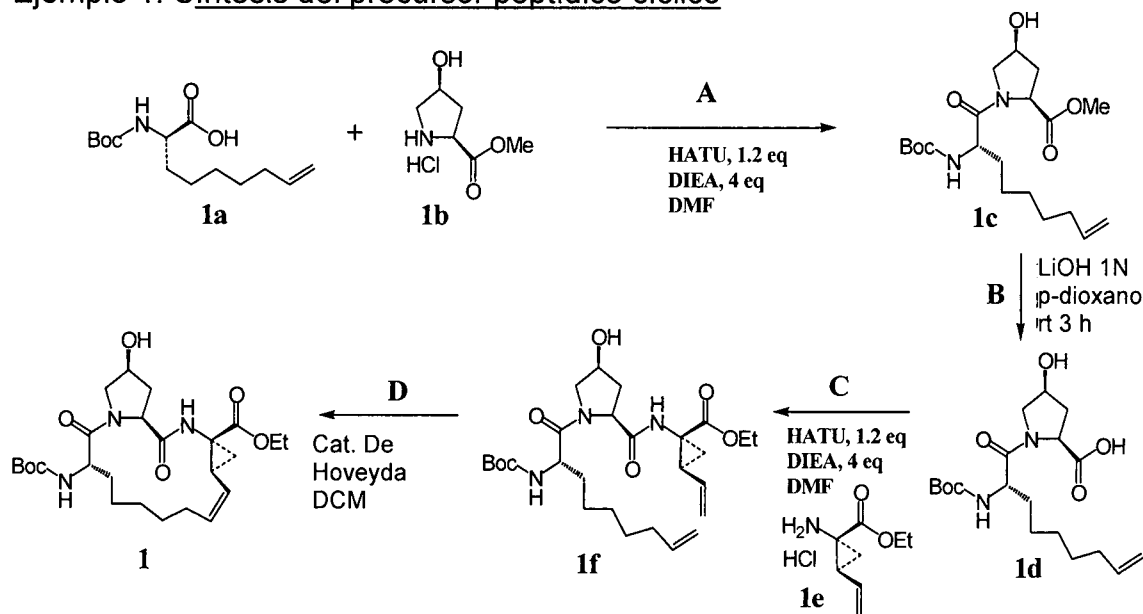
EJEMPLOS

Los compuestos y procesos de la presente invención se comprenderán mejor en conexión con los siguientes ejemplos, que se dan solo con la

intención de ilustrar y no para limitar el alcance de la invención. Habrán diversos cambios y modificaciones a las formas de realización que se revelan que serán evidentes para aquellos con experiencia en el arte y dichos cambios y modificaciones incluyen, sin limitación, aquellos relativos a las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, formulaciones y/o a los métodos de la invención que se pueden realizar sin apartarse del espíritu de la invención y el alcance de las reivindicaciones anexas.

La Solicitud de Patente de los EE.UU. Publicación No. 20050153877 también describe compuestos donde G = OH, cuyo contenido completo se incorpora aquí como referencia.

Ejemplo 1. Síntesis del precursor peptídico cíclico



1A. a una solución de ácido Boc-L-2-amino-8-nonenoico **1a** (1,36g, 5 mol) y el éster metílico de cis-L-hidroxiprolina **1b** (1,09g, 6 mmol) que se puede obtener comercialmente en 15 ml DMF, se le agregó DIEA (4 ml, 4eq.) y HATU (4g, 2eq). El acoplamiento se llevó a cabo a 0°C durante un período de 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de EtOAc, y luego se lavó con ácido

cítrico al 5% 2x 20 ml, agua 2x20 ml, NaHCO_3 1M 4x20 ml y salina 2x10 ml, respectivamente. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se evaporó, para dar el dipéptido **1c** (1,91g, 95,8%) que se identificó por HPLC (Tiempo de retención = 8,9 min, 30-70%, 90%B), y espectrometría de masas (encontrado 421,37, $\text{M}+\text{Na}^+$).

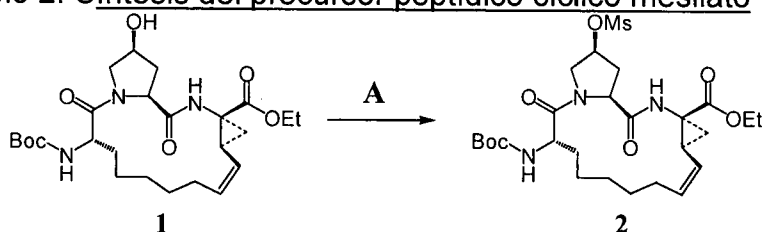
1B. El dipéptido **1c** (1,91g) se disolvió en 15 ml de dioxano y 15 ml de solución acuosa de LiOH 1 N y la reacción de hidrólisis se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se acidificó con ácido cítrico al 5% y se extrajo con 100 ml de EtOAc, y luego se lavó con agua 2x20 ml, y salina 2x20 ml, respectivamente. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se extrajo al vacío, para dar el compuesto ácido carboxílico libre **1d** (1,79g, 97%), que se utilizó para el próximo paso de síntesis sin necesidad de mayor purificación.

1C. a una solución del ácido libre que se obtuvo anteriormente (1,77, 4,64 mmol) en 5 ml DMF, se agregaron éster etílico del aminoácido de D- β -vinil ciclopropano **1e** (0,95g, 5 mmol), DIEA (4 ml, 4eq.) y HATU (4g, 2eq). El acoplamiento se llevó a cabo a 0°C durante un período de 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 80 ml de EtOAc, y luego se lavó con ácido cítrico al 5% 2x 20 ml, agua 2x20 ml, NaHCO_3 1M 4x20 ml y salina 2x10 ml, respectivamente. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice usando diferentes proporciones de hexanos:EtOAc como fase de elución (5:1→3:1→1:1→1:2→1:5). El tripéptido lineal **1f** se aisló como un aceite después de la eliminación de los solventes de elución (1,59g, 65,4%), se

identificó por HPLC (Tiempo de retención = 11,43 min) y espectrometría de masas (encontrado 544,84, $M+Na^+$).

1D. Metátesis de cierre del anillo (RCM). Se desoxigenó una solución del tripéptido lineal **1f** (1,51g, 2,89 mmol) en 200 ml de DCM seco burbujeando N_2 . Luego se agregó catalizador de Hoveyda de 1ª generación (5 % en moles eq.) como un sólido. La reacción se refluxó bajo atmósfera de N_2 durante 12 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice usando diferentes proporciones de hexanos:EtOAc como fase de elución (9:1→5:1→3:1→1:1→1:2→1:5). El precursor peptídico cíclico **1** se aisló como un polvo blanco después de la eliminación de los solventes de elución (1,24g, 87%), se identificó por HPLC (Tiempo de retención = 7,84 min, 30-70%, 90%B), y espectrometría de masas (encontrado 516,28, $M+Na^+$). Para detalles adicionales de los métodos de síntesis que se emplearon para producir el precursor peptídico cíclico **1**, véase la Patente de los EE.UU. No. 6.608.027, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Ejemplo 2. Síntesis del precursor peptídico cíclico mesilato

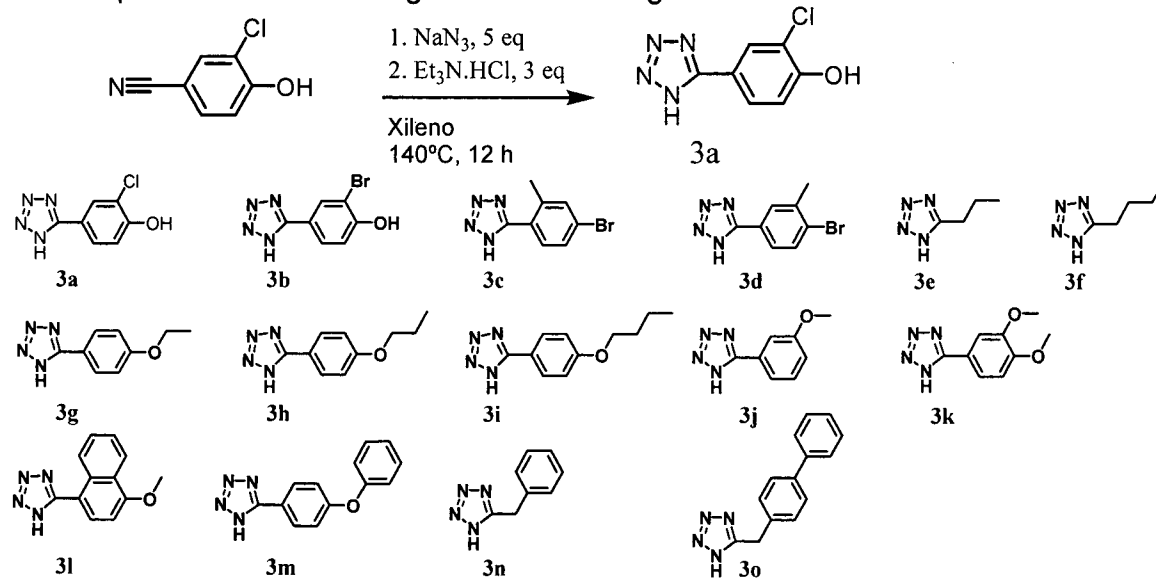


2A. A una solución del precursor peptídico macrocíclico **1** (500mg, 1,01 mmol) y DIEA (0,4 ml, 2 mmol) en 2,0 ml de DCM, se le agregó lentamente cloruro de mesilato (0,1 ml) a 0°C donde la reacción se mantuvo durante 3 horas. Luego se agregaron 30 ml de EtOAc y luego se lavó con ácido cítrico al 5% 2x10 ml, agua 2x10 ml, $NaHCO_3$ 1M 2x10 ml y salina 2x10 ml, respectivamente. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se

evaporó, para dar el compuesto mesilato del título que se utilizó para el próximo paso de síntesis sin necesidad de mayor purificación.

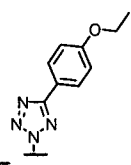
Ejemplo 3. Síntesis del tetrazol

Los tetrazoles IIIa-IIIq estructuralmente diferentes, para utilizar en la preparación de los macrociclos tetrazolilo de la invención se sintetizaron a partir de compuestos nitrilo de origen comercial según se describe a continuación:



A un tubo sellado que contenía 5 ml de xileno, se le agregó 3-Cl-4-hidroxi-benzoacetonitrilo (0,31g, 5 mol), NaN_3 (0,65g, 10 mmol) y el clorhidrato de trietilamina (0,52g, 3 mmol). Se agitó la mezcla vigorosamente a 140°C durante un período de 20-30 horas. Luego se enfrió la mezcla de reacción y se vertió sobre una mezcla de EtOAc (30 ml) y solución acuosa de ácido cítrico (20 ml). Después de lavar con agua 2x10 ml y salina 2x10 ml, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó para dar un sólido amarillento. Después de la recristalización con EtOAc-hexanos, se obtuvo el compuesto tetrazol **3a** con buen rendimiento (0,4g, 86%%), con alta pureza (>90%, por

HPLC), y se identificó por RMN y espectrometría de masas (encontrado 197,35 y 199,38, $M+H^+$).

Ejemplo 4. Compuesto de fórmula IX, donde A = Boc, Q=  y G = OH.

Paso 4a: Método de sustitución

El compuesto se preparó por sustitución del mesilato del Ejemplo 2 y tetrazol **3g**. El método de sustitución se lleva a cabo disolviendo 0,041mmol del mesilato del precursor peptídico macrocíclico **2** y 0,123mmol de tetrazol **3g** en 3ml de DMF y agregando 0,246mmol de carbonato de sodio (60mg). La mezcla de reacción que se obtuvo como resultado se agita a 60°C durante 4-10 horas y luego se enfría y se extrae con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua (2x30ml), y la solución orgánica se concentra al vacío para utilizarla en su forma en bruto para la hidrólisis del éster etílico.

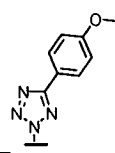
MS (ESI): m/z = 688,29 [$M+Na$].

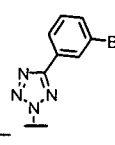
Paso 4b

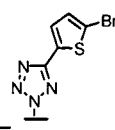
El compuesto del título se preparó disolviendo el compuesto del Ejemplo 4, paso 4a, (20mg) en 2 ml de dioxano y 1 ml de solución acuosa de LiOH 1 N. La mezcla de reacción que se obtuvo como resultado se agitó a la temperatura ambiente durante 4-8 horas. La mezcla de reacción se acidificó con ácido cítrico al 5%, se extrajo con 10 ml de EtOAc, y se lavó con agua 2x20 ml. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC en una columna YMC AQ12S11-0520WT con un gradiente de 30-80% (100% de acetonitrilo) durante un período de 20 min. Después de la liofilización, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco amorfo.

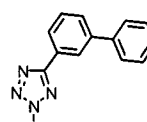
MS (ESI): m/z = 660,92 [$M+Na$].

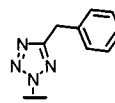
Los Ejemplos del 5 al Ejemplo 14 se realizaron con diferentes tetrazoles sustituidos en la posición 5 siguiendo los procedimientos similares descritos en el Ejemplo 4.

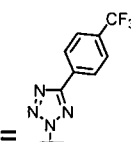
Ejemplo 5. Compuesto de fórmula IX, donde A = Boc, Q=  y G = OH.
MS (ESI): m/z = 612,31 [M+H].

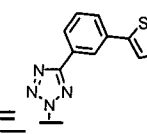
Ejemplo 6. Compuesto de fórmula IX, donde A = Boc, Q=  y G = OH.
MS (ESI): m/z = 672,32, 674,31[M+H].

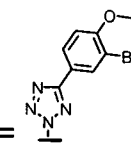
Ejemplo 7. Compuesto de fórmula IX, donde A = Boc, Q=  y G = OH.
MS (ESI): m/z = 678,27, 680,27[M+H].

Ejemplo 8. Compuesto de fórmula IX, donde A = Boc, Q=  y G = OH.
MS (ESI): m/z = 692,38 [M+Na].

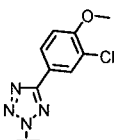
Ejemplo 9. Compuesto de fórmula IX, donde A = Boc, Q=  y G = OH.
MS (ESI): m/z = 630,35 [M+Na].

Ejemplo 10. Compuesto de fórmula IX, donde A = Boc, Q=  y G = OH.
MS (ESI): m/z = 684,32 [M+Na].

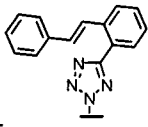
Ejemplo 11. Compuesto de fórmula IX, donde A = Boc, Q=  y G = OH.
MS (ESI): m/z = 698,32 [M+Na].

Ejemplo 12. Compuesto de fórmula IX, donde A = Boc, Q=  y G = OH.

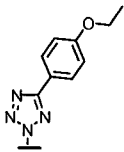
MS (ESI): m/z = 702,33, 704,33[M+H].

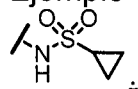
Ejemplo 13. Compuesto de fórmula IX, donde A = Boc, Q=  y G = OH.

MS (ESI): m/z = 658,37, 660,37[M+H].

Ejemplo 14. Compuesto de fórmula IX, donde A = Boc, Q=  y G = OH.

MS (ESI): m/z = 696,44 [M+H].

Ejemplo 15. Compuesto de fórmula IX, donde A = Boc, Q=  y G =

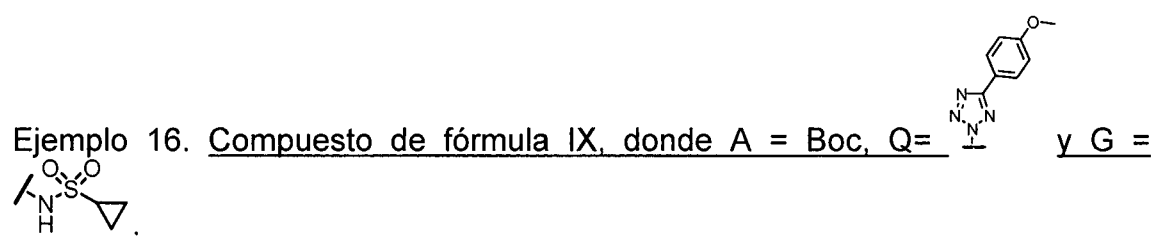


A una solución del compuesto (33mg) del Ejemplo 4 en DMF se le agregó CDI (12mg). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 1h y luego se agregaron ciclopropilsulfonamida (12mg) y DBU (15μl). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 40°C. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con NaHCO₃ 1M, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto deseado (22mg).

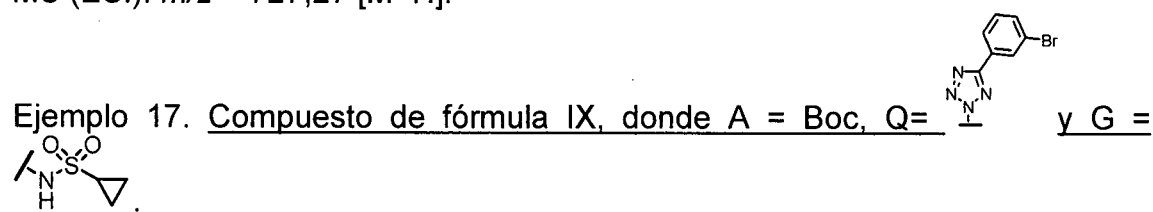
MS (ESI): m/z = 741,40 [M+H].

¹³C(CD₃OD): δ177,5, 173,7, 169,4, 165,0, 161,1, 155,9, 135,4, 128,2, 125,1, 119,7, 114,6, 79,0, 63,5, 63,4, 60,1, 53,6, 52,3, 43,8, 33,6, 32,0, 30,7, 30,3, 27,3, 27,0, 26,3, 22,2, 21,5, 13,9, 5,6, 5,4.

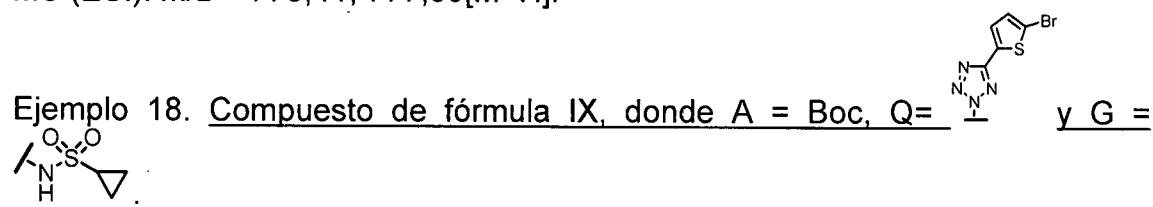
Ejemplo 16 a Ejemplo 35: se realizaron con diferentes sulfonamidas siguiendo los procedimientos similares descritos en el Ejemplo 15.



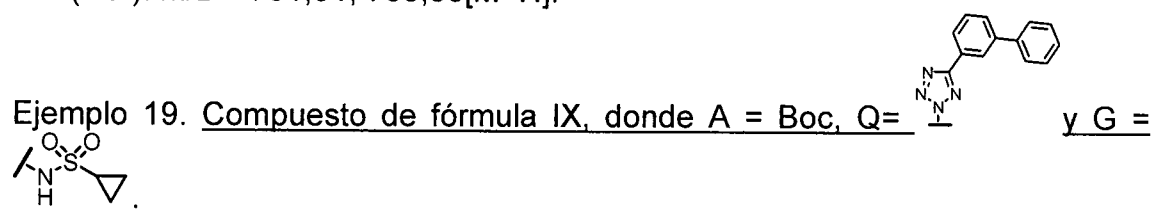
MS (ESI): $m/z = 727,27$ [M+H].



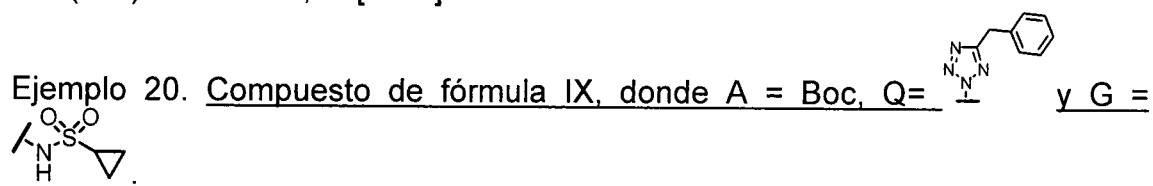
MS (ESI): $m/z = 775,41, 777,39$ [M+H].



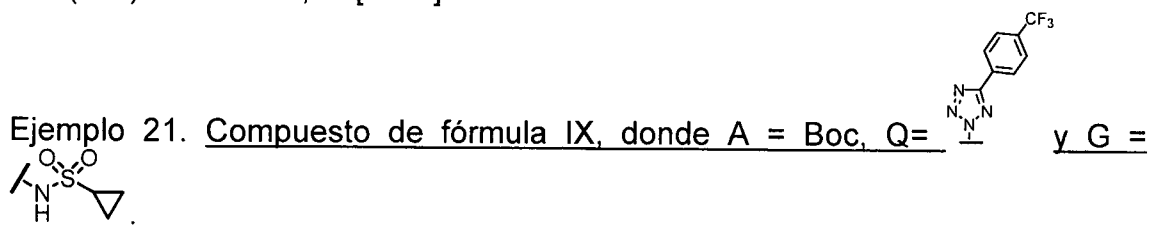
MS (ESI): $m/z = 781,31, 783,38$ [M+H].



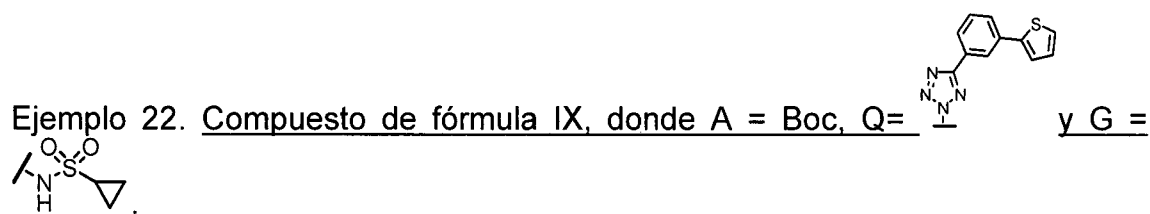
MS (ESI): $m/z = 773,53$ [M+H].



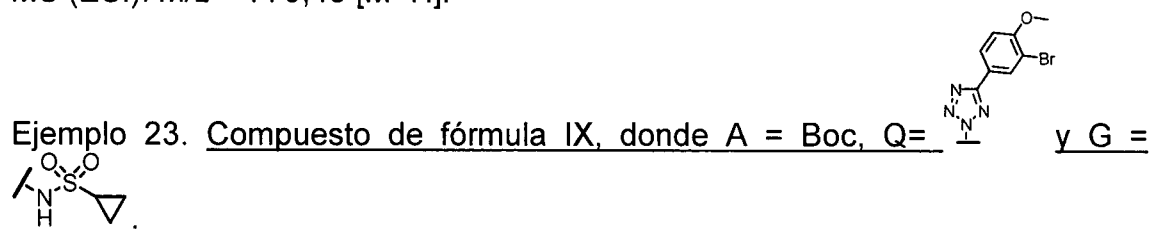
MS (ESI): $m/z = 711,50$ [M+H].



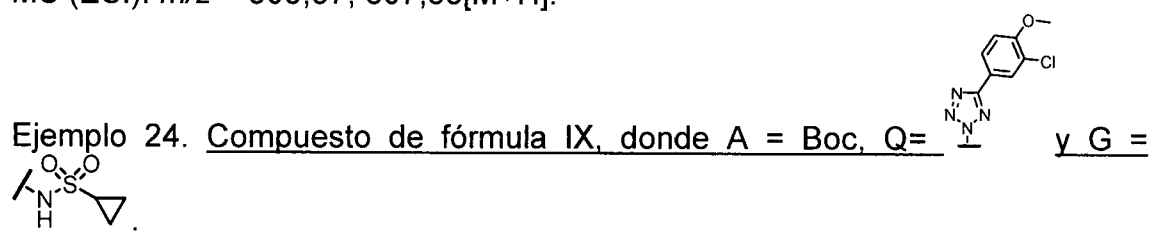
MS (ESI): $m/z = 765,49$ [M+H].



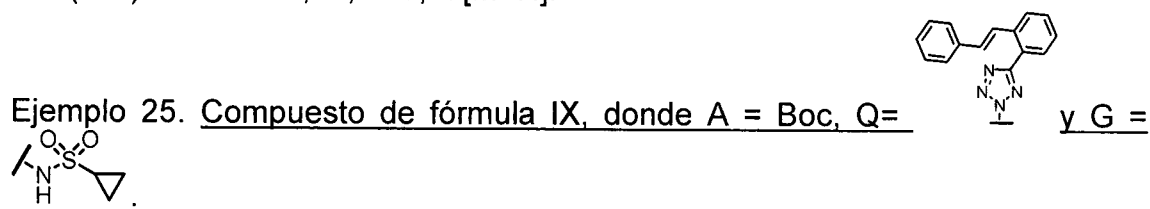
MS (ESI): $m/z = 779,45$ [M+H].



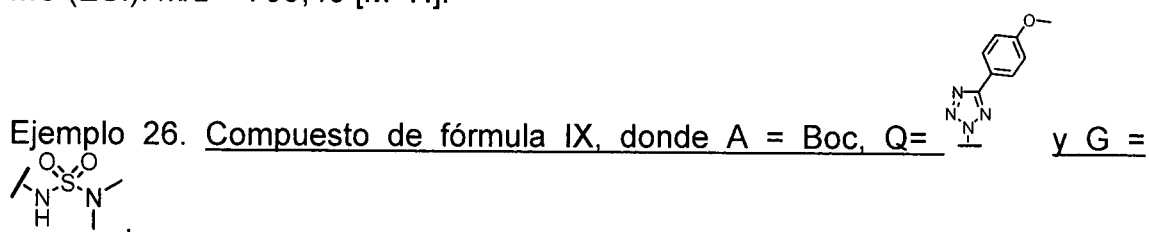
MS (ESI): $m/z = 805,37, 807,38$ [M+H].



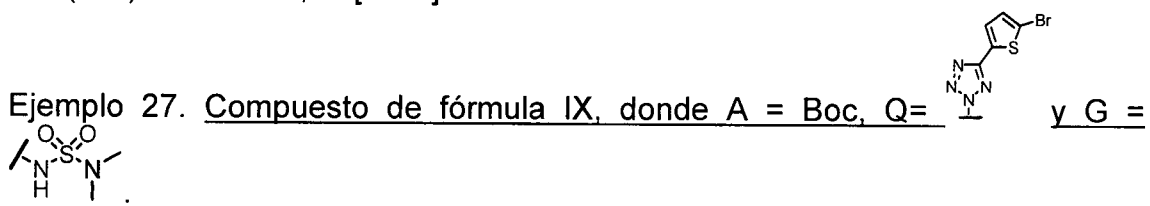
MS (ESI): $m/z = 761,47, 763,47$ [M+H].



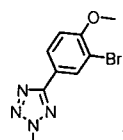
MS (ESI): $m/z = 799,45$ [M+H].

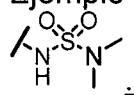


MS (ESI): $m/z = 730,33$ [M+H].

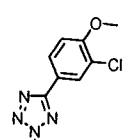


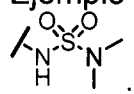
MS (ESI): $m/z = 7784,21, 786,19[M+H]$.

Ejemplo 28. Compuesto de fórmula IX, donde A = Boc, Q=  y G =

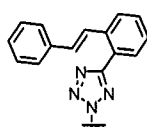


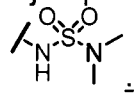
MS (ESI): $m/z = 808,25, 810,26[M+H]$.

Ejemplo 29. Compuesto de fórmula IX, donde A = Boc, Q=  y G =

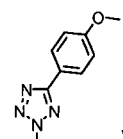


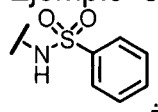
MS (ESI): $m/z = 764,31, 766,32[M+H]$.

Ejemplo 30. Compuesto de fórmula IX, donde A = Boc, Q=  y G =

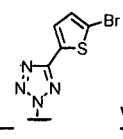


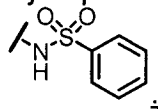
MS (ESI): $m/z = 802,38 [M+H]$.

Ejemplo 31. Compuesto de fórmula IX, donde A = Boc, Q=  y G =

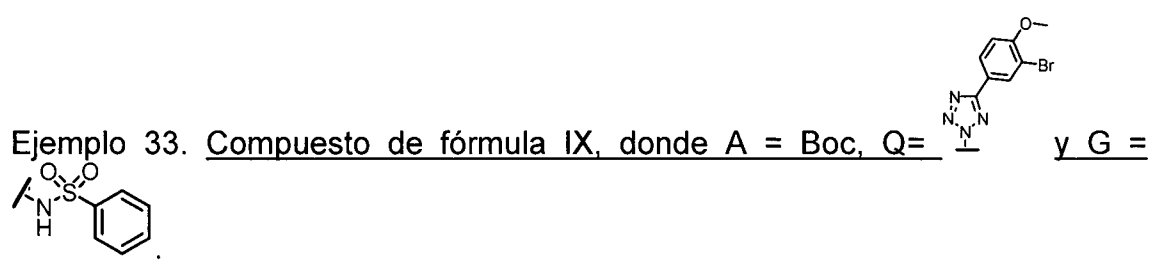


MS (ESI): $m/z = 763,33[M+H]$.

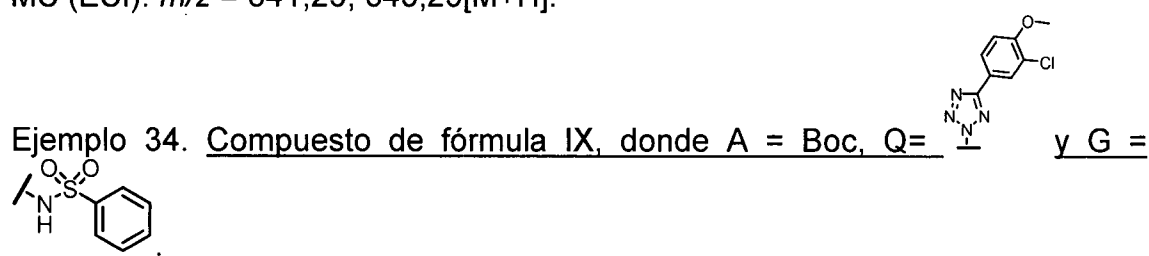
Ejemplo 32. Compuesto de fórmula IX, donde A = Boc, Q=  y G =



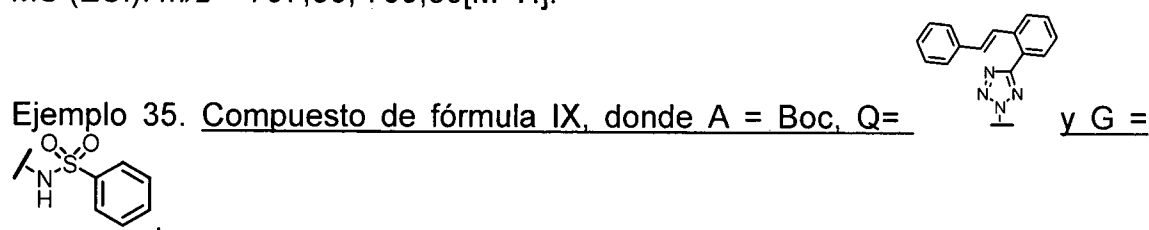
MS (ESI): $m/z = 817,19, 819,21[M+H]$.



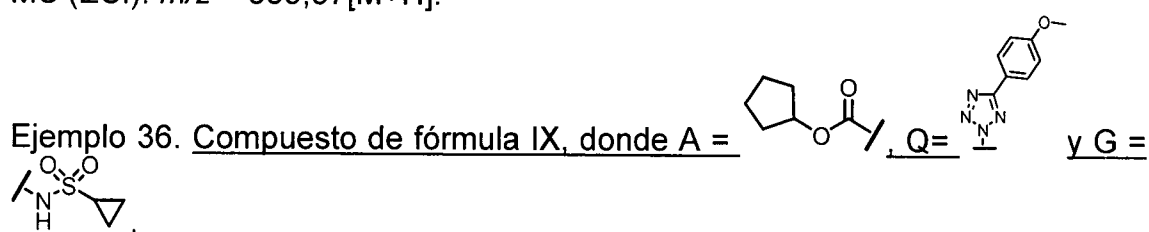
MS (ESI): m/z = 841,25, 843,25[M+H].



MS (ESI): m/z = 797,30, 799,30[M+H].



MS (ESI): m/z = 835,37[M+H].



Paso 36a

Se agitó la solución del compuesto proveniente del Ejemplo 16 en 5ml 4NHCl/Dioxina a la temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se evaporó dos veces con DCM. El producto deseado se llevó a cabo directamente al próximo paso.

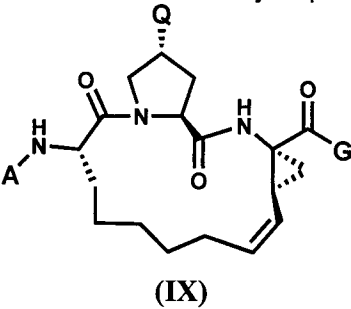
MS (ESI): m/z = 627,33 [M+H].

Paso 36b

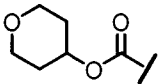
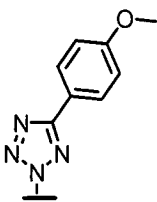
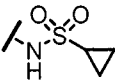
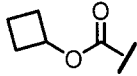
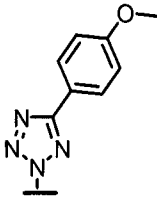
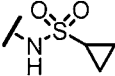
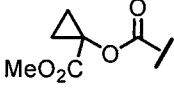
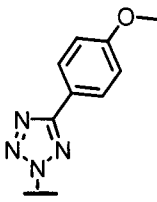
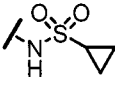
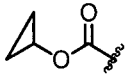
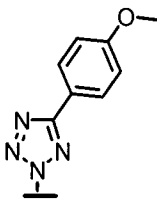
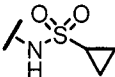
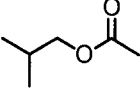
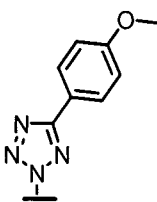
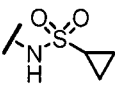
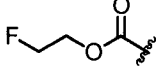
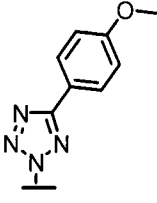
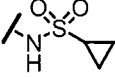
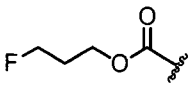
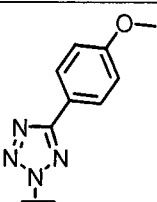
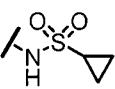
A la solución del compuesto proveniente del paso 36a en 2ml de DCM se le agregó DIEA (143μl)) y cloroformiato de ciclopentilo (0,246mmol)). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ 1M, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó por HPLC para dar 42mg del producto deseado.

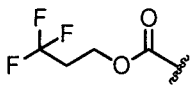
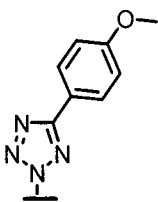
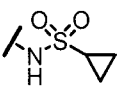
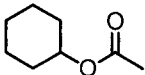
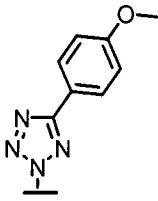
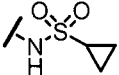
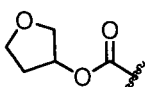
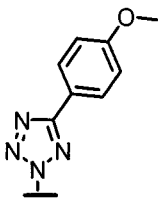
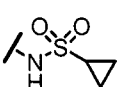
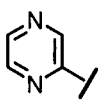
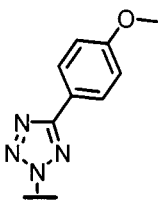
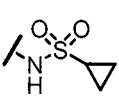
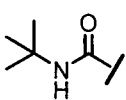
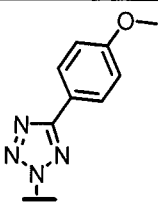
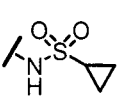
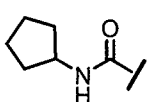
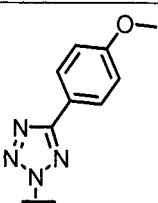
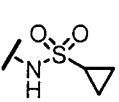
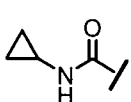
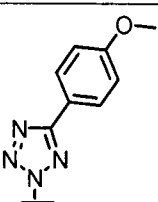
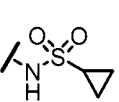
MS (ESI): *m/z* = 739,32 [M+H].
13C(CD₃OD): δ177,5, 173,4, 169,4, 165,1, 161,8, 156,6, 135,4, 128,2, 125,1, 119,9, 114,1, 77,5, 63,3, 60,2, 54,7, 53,4, 52,5, 43,9, 43,8, 33,7, 32,3, 32,2, 32,0, 30,7, 30,3, 27,3, 27,0, 26,3, 23,2, 22,2, 21,5, 5,6, 5,4.

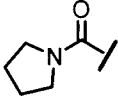
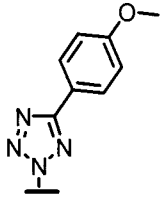
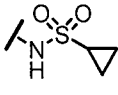
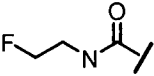
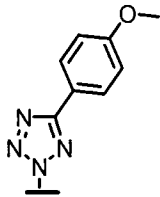
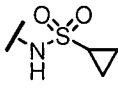
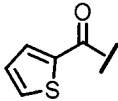
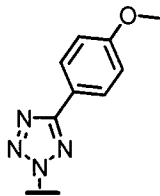
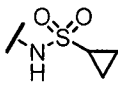
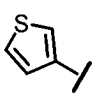
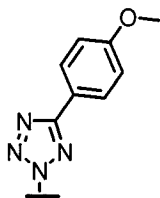
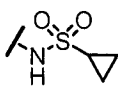
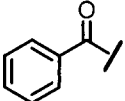
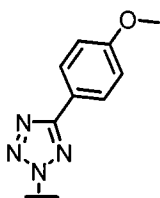
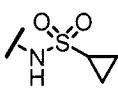
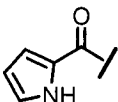
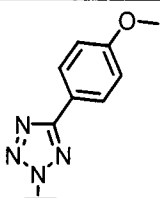
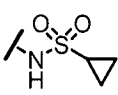
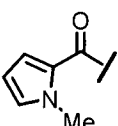
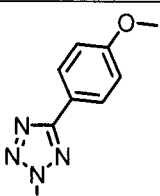
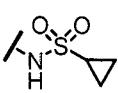
Ejemplo 37 al Ejemplo 94 (Fórmula IX) se realizan según los procedimientos descritos en los Ejemplos 15 ó 36.

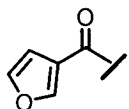
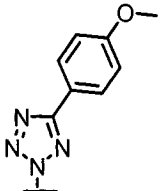
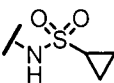
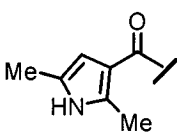
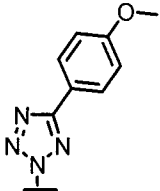
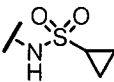
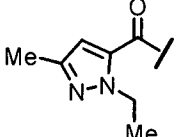
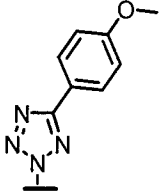
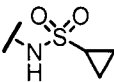
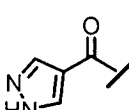
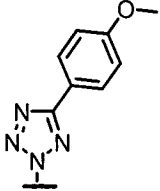
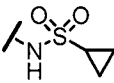
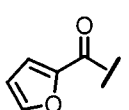
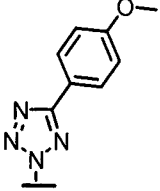
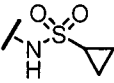
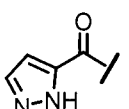
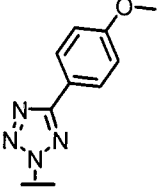
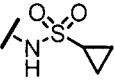
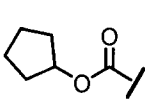
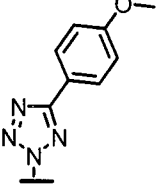
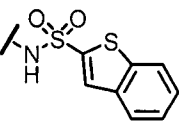


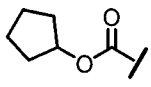
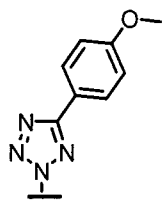
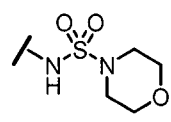
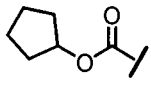
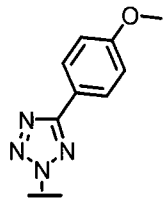
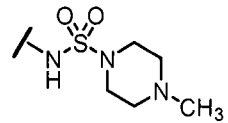
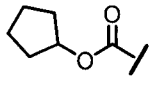
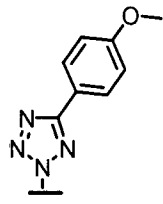
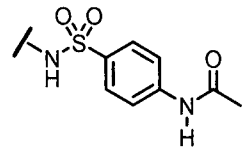
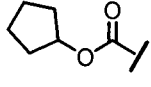
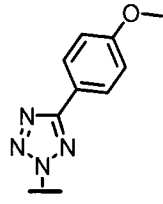
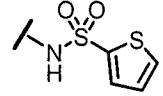
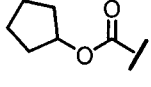
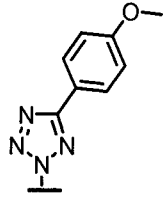
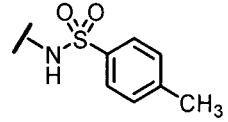
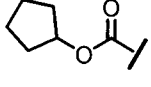
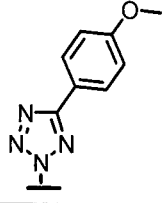
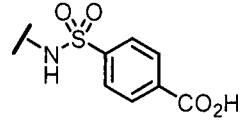
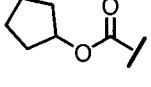
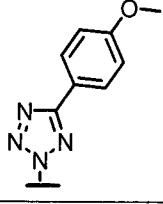
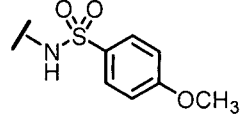
Ejemplo #	A	Q	G
37			

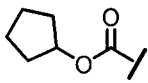
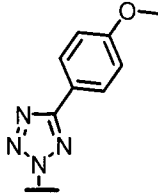
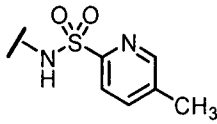
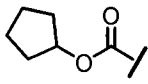
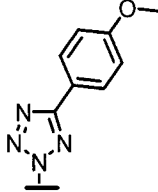
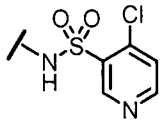
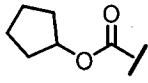
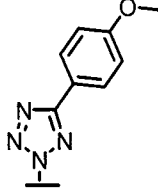
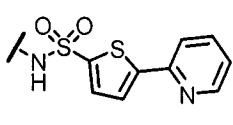
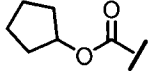
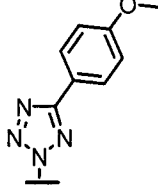
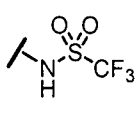
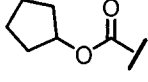
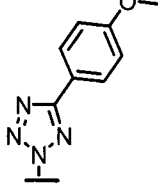
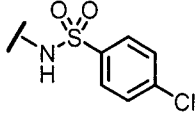
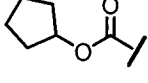
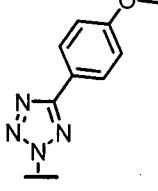
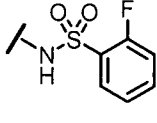
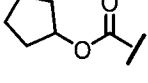
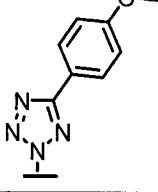
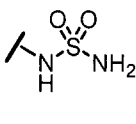
38			
39			
40			
41			
42			
43			
44			

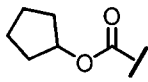
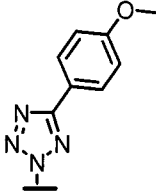
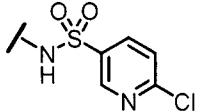
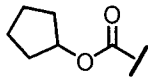
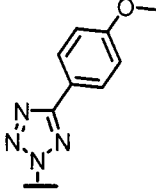
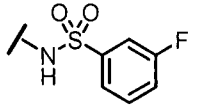
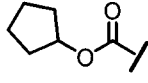
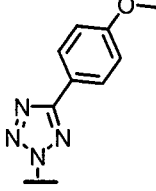
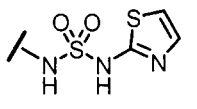
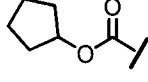
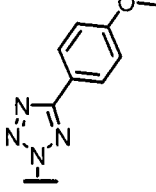
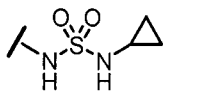
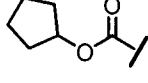
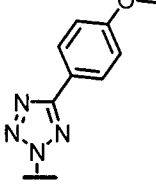
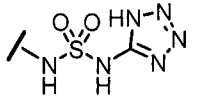
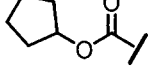
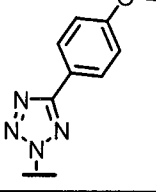
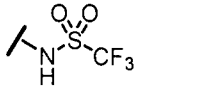
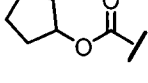
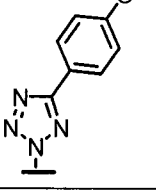
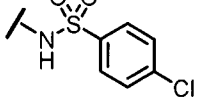
45			
46			
47			
48			
49			
50			
51			

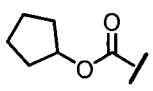
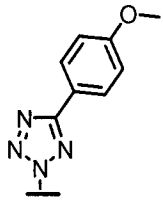
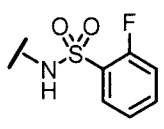
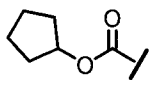
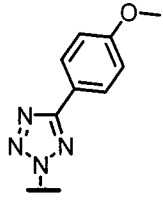
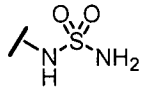
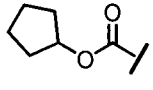
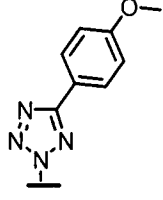
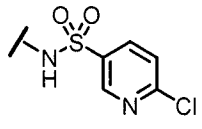
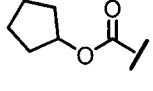
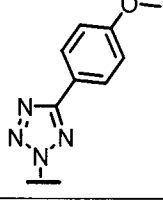
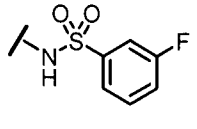
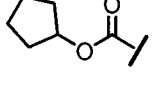
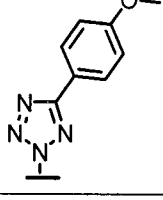
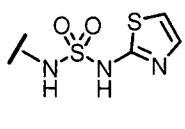
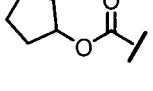
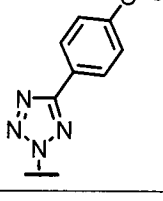
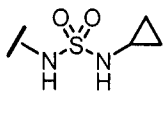
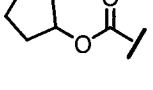
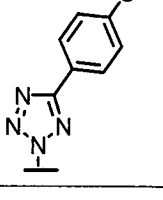
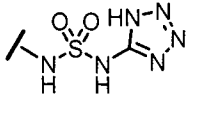
52			
53			
54			
55			
56			
57			
58			

59			
60			
61			
62			
63			
64			
65			

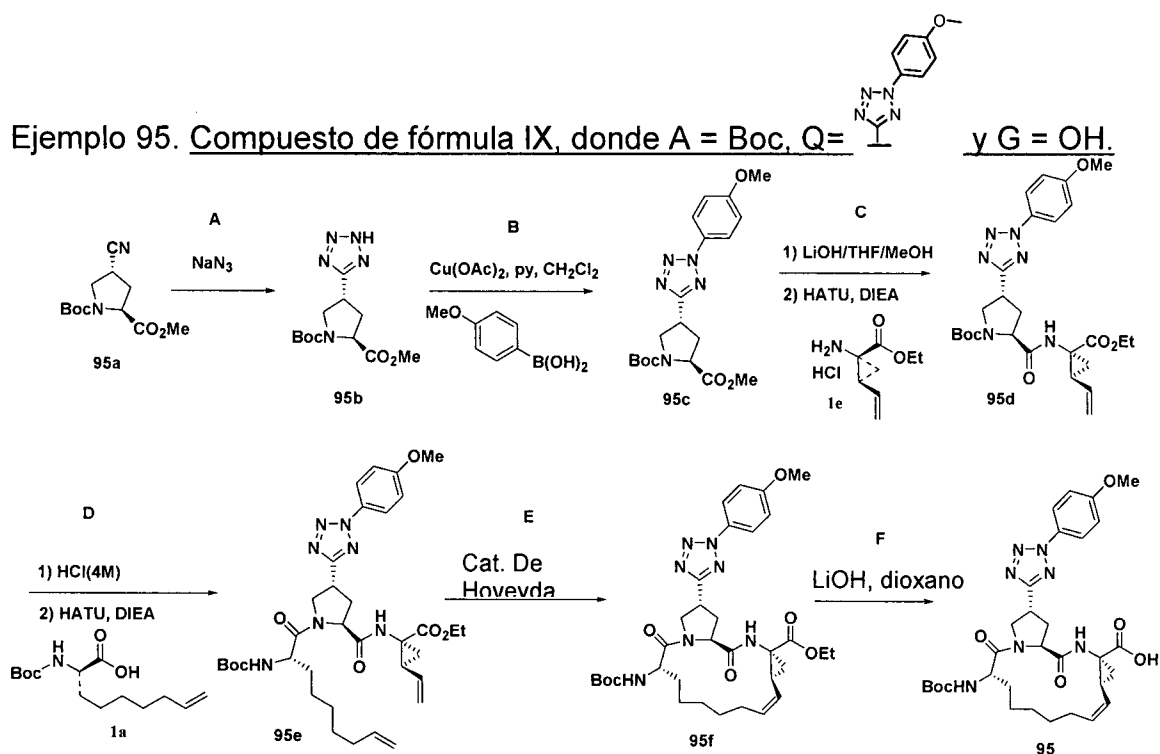
66			
67			
68			
69			
70			
71			
72			

73			
74			
75			
76			
77			
78			
79			

80			
81			
82			
83			
84			
85			
86			

87			
88			
89			
90			
91			
92			
93			

94			
----	--	--	--

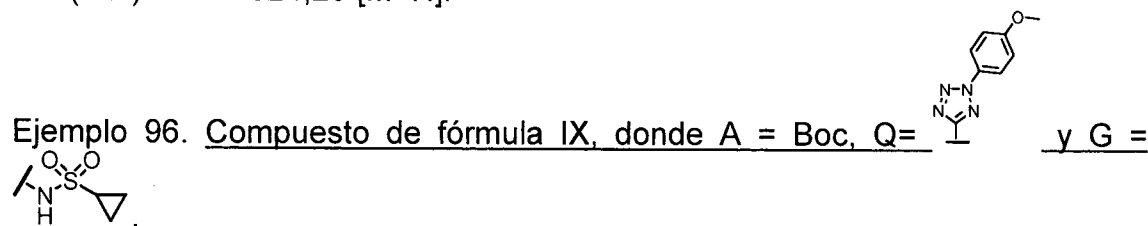


Paso 95A. Un tubo sellado que contenía **95a** (2,54g, 10mmol) y tolueno (30ml) se cargó con NaN₃ (1,95g, 30mmol) y Et₃N·HCl. (4,13g, 30mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 20h. A la mezcla de reacción se le agregó una solución de NaHCO₃ saturado (10ml) seguida de MeOH (3ml). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó lentamente ácido cítrico al 10% para ajustar el pH a 6. La mezcla se extrajo con EtOAc 3 veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice usando EtOAc como fase de elución para dar el compuesto **95b** como un aceite (2,8g).

Paso 95B. Se trató una solución de **95b** (350mg, 1eq) en CH_2Cl_2 (12ml) con ácido (4-Metoxifenil)bórico (232mg, 2eq), piridina (198 μL , 2eq), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (244mg, 1,5eq), tamiz molecular de 4Å (0,95g). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente bajo aire durante 24h, y luego se filtró a través de celite. La solución que se obtuvo como resultado se concentró y purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (hexano:EtOAc= 2:3) para dar el compuesto **95c** como un aceite (85mg).

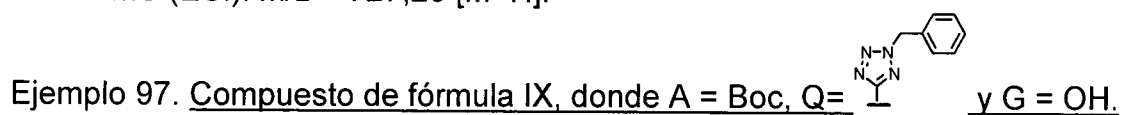
Paso 95C-F. El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos similares descritos en el Ejemplo 1 (**Paso 1A-D**).

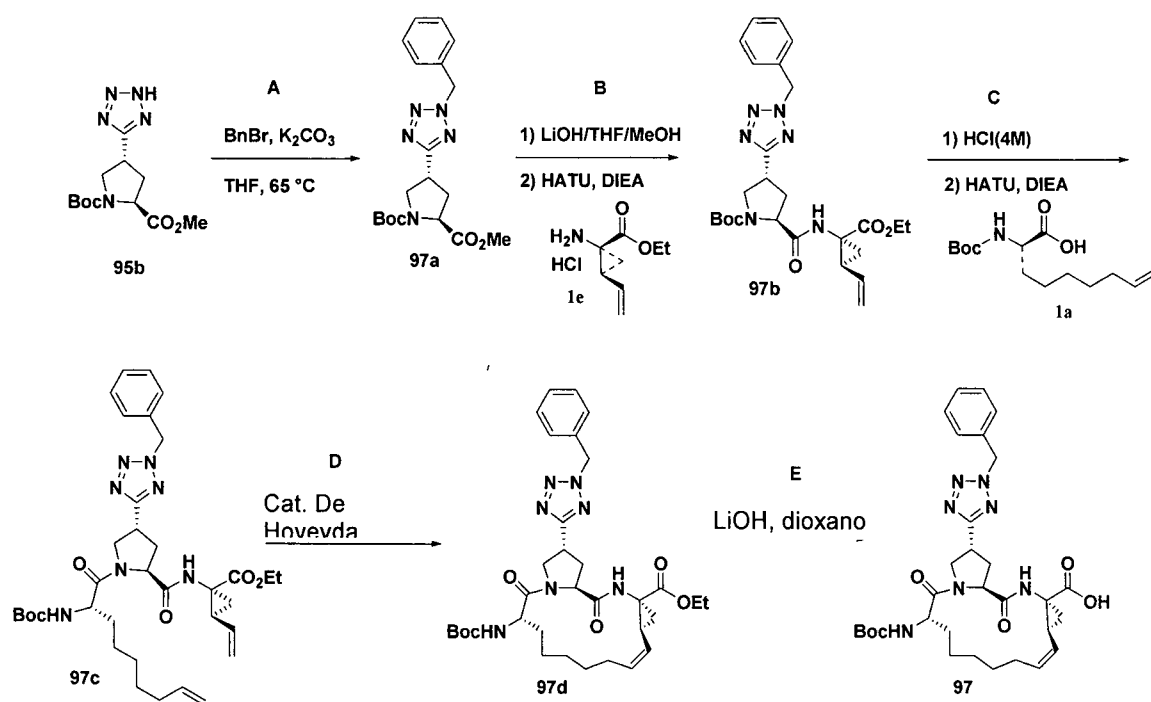
MS (ESI): $m/z = 624,29$ $[\text{M}+\text{H}]$.



El compuesto del título se preparó a partir de compuesto **95** siguiendo los procedimientos similares descritos en el Ejemplo 15.

MS (ESI): $m/z = 727,25$ $[\text{M}+\text{H}]$.

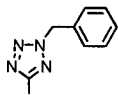
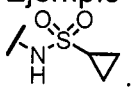




Paso 97A. A una solución de **95b** en THF (3 ml) se le agregó BnBr (48 μL , 0,40 mmol) seguido de K_2CO_3 (138mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 16h. Los solventes se separaron. El residuo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice ($\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:10$) para dar **97a** (108mg).

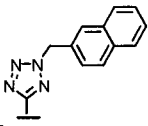
Paso 97B-E. El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos similares descritos en el Ejemplo 95 (**Paso 95C-F**).

$\text{MS (ESI): } m/z = 608,29 [\text{M}+\text{H}]$.

Ejemplo 98. Compuesto de fórmula IX, donde A = Boc, Q =  y G = 

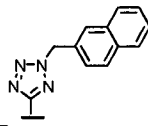
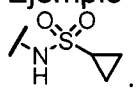
El compuesto del título se preparó a partir de compuesto **97** siguiendo los procedimientos similares descritos en el Ejemplo 15.

$\text{MS (ESI): } m/z = 711,06 [\text{M}+\text{H}]$.

Ejemplo 99. Compuesto de fórmula IX, donde A = Boc, Q=  y G =
OH.

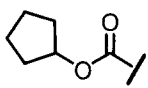
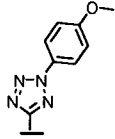
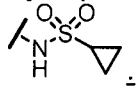
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos similares descritos en el Ejemplo 97.

MS (ESI): $m/z = 658,30$ [M+H].

Ejemplo 100. Compuesto de fórmula IX, donde A = Boc, Q=  y G =


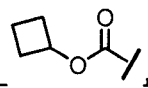
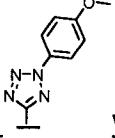
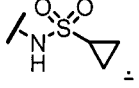
El compuesto del título se preparó a partir de compuesto **99** siguiendo los procedimientos similares descritos en el Ejemplo 15.

MS (ESI): $m/z = 783,37$ [M+Na].

Ejemplo 101. Compuesto de fórmula IX, donde A =  , Q=  y G =


El compuesto del título se preparó a partir de compuesto **96** siguiendo los procedimientos similares descritos en el Ejemplo 36.

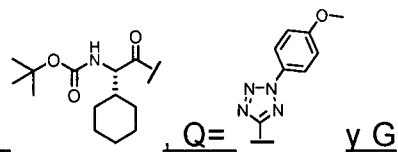
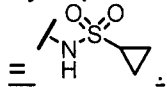
MS (ESI): $m/z = 739,25$ [M+H].

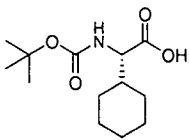
Ejemplo 102. Compuesto de fórmula IX, donde A =  , Q=  y G =


El compuesto del título se preparó a partir de compuesto **96** y cloroformiato de ciclobutilo siguiendo los procedimientos similares descritos en el Ejemplo 36.

MS (ESI): $m/z = 725,23$ [M+H].

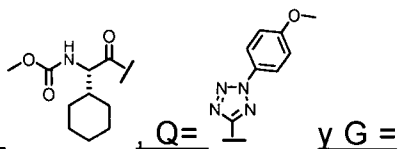
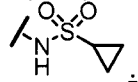
Ejemplo 103. Compuesto de fórmula IX, donde A =



El compuesto del título se preparó a partir de compuesto **96** y  con HATU como reactivo de acoplamiento siguiendo los procedimientos similares descritos en el Ejemplo 36.

MS (ESI): $m/z = 866,43$ [M+H].

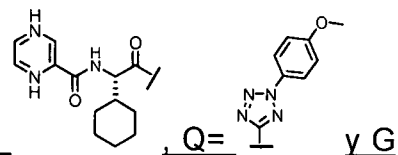
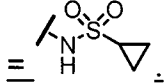
Ejemplo 104. Compuesto de fórmula IX, donde A =

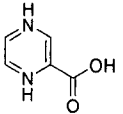


El compuesto del título se preparó a partir de compuesto **103** siguiendo los procedimientos similares descritos en el Ejemplo 36.

MS (ESI): $m/z = 824,58$ [M+H].

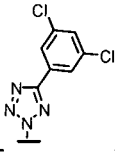
Ejemplo 105. Compuesto de fórmula IX, donde A =



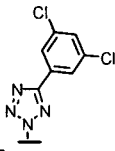
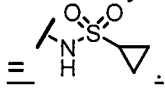
El compuesto del título se preparó a partir de compuesto **103** y  con HATU como reactivo de acoplamiento siguiendo los procedimientos similares descritos en el Ejemplo 36.

MS (ESI): $m/z = 872,80$ [M+H].

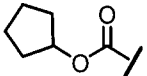
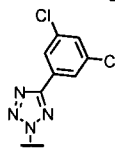
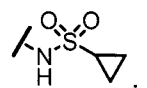
Ejemplo 106 al Ejemplo 121 (Fórmula IX) se realizaron según los procedimientos descritos en los Ejemplos 4, 15 ó 36.

Ejemplo 106. Compuesto de fórmula IX, donde A = Boc, Q=  y G
= -OH.

MS (ESI): $m/z = 662,36, 664,36 [M+H]$.

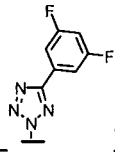
Ejemplo 107. Compuesto de fórmula IX, donde A = Boc, Q=  y G


MS (ESI): $m/z = 765,27, 767,27 [M+H]$.

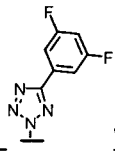
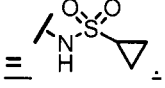
Ejemplo 108. Compuesto de fórmula IX, donde A =  , Q=
 y G = 

MS (ESI): $m/z = 777,32, 779,32 [M+H]$.

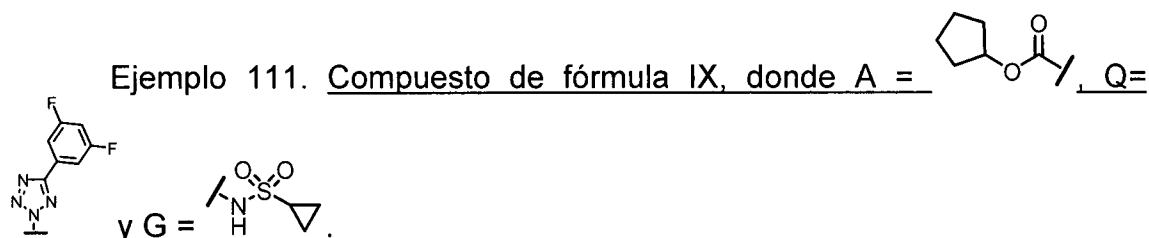
$^{13}C(CD_3OD)$: $\delta 177,5, 177,4, 173,6, 169,3, 162,9, 156,6, 135,8, 135,4, 130,9,$
 $129,9, 125,1, 125,0, 77,4, 63,8, 60,1, 60,0, 53,7, 52,6, 43,9, 33,5, 32,3, 32,0,$
 $30,7, 30,3, 27,3, 27,0, 26,3, 23,2, 23,1, 22,2, 21,4, 5,6, 5,4.$

Ejemplo 109. Compuesto de fórmula IX, donde A = Boc, Q=  y G
= -OH.

MS (ESI): $m/z = 630,35 [M+H]$.

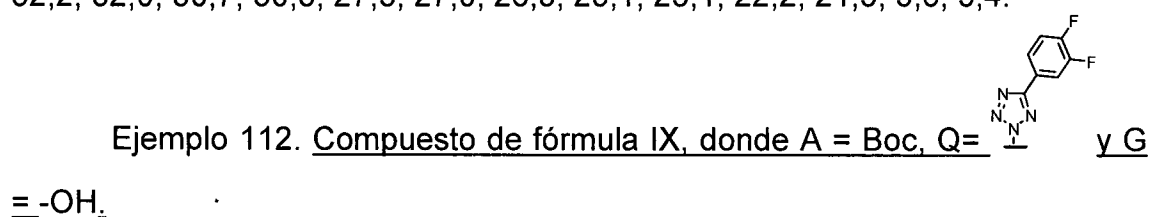
Ejemplo 110. Compuesto de fórmula IX, donde A = Boc, Q=  y G


MS (ESI): $m/z = 733,31 [M+H]$.

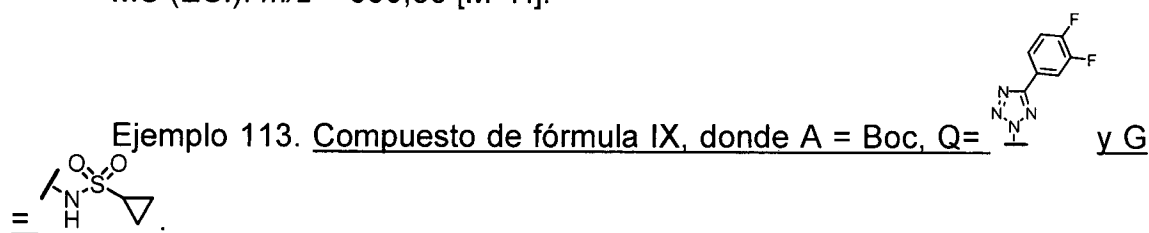


MS (ESI): $m/z = 745,30$ [M+H].

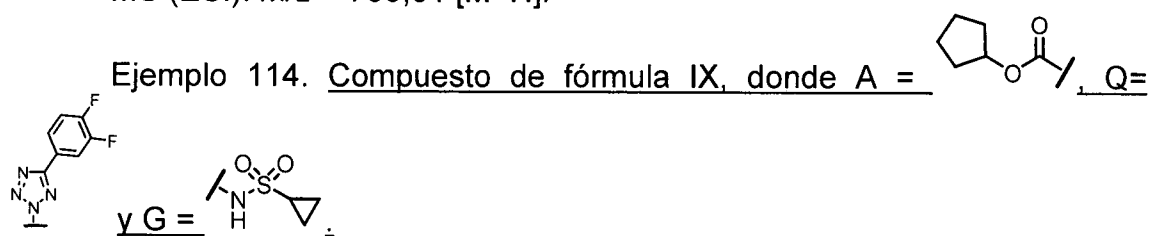
$^{13}\text{C}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 177,4, 173,5, 169,4, 163,4, 156,6, 135,3, 125,1, 123,6, 123,5, 118,1, 118,0, 115,9, 115,7, 77,4, 63,6, 60,0, 53,5, 52,5, 43,8, 33,7, 32,3, 32,2, 32,0, 30,7, 30,3, 27,3, 27,0, 26,3, 23,1, 23,1, 22,2, 21,5, 5,6, 5,4.



MS (ESI): $m/z = 630,36$ [M+H].

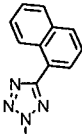


MS (ESI): $m/z = 733,31$ [M+H].

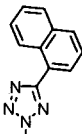
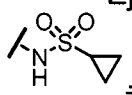


MS (ESI): $m/z = 745,35$ [M+H].

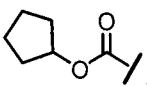
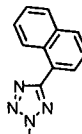
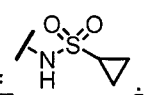
$^{13}\text{C}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 177,4, 173,6, 169,4, 164,7, 164,3, 163,3, 162,7, 162,6, 156,6, 135,3, 131,0, 125,1, 109,7, 109,6, 109,5, 105,5, 105,3, 105,1, 77,4, 63,7, 60,0, 53,5, 52,5, 43,8, 33,7, 32,3, 32,2, 32,0, 30,7, 30,4, 27,3, 27,0, 26,3, 23,1, 22,2, 21,5, 5,6, 5,4.

Ejemplo 115. Compuesto de fórmula IX, donde A = Boc, Q=  y G =
-OH.

MS (ESI): $m/z = 644,41$ [M+H].

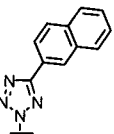
Ejemplo 116. Compuesto de fórmula IX, donde A = Boc, Q=  y G =


MS (ESI): $m/z = 747,53$ [M+H].

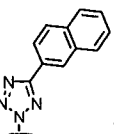
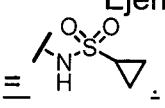
Ejemplo 117. Compuesto de fórmula IX, donde A =  , Q=
 y G = 

MS (ESI): $m/z = 759,31$ [M+H].

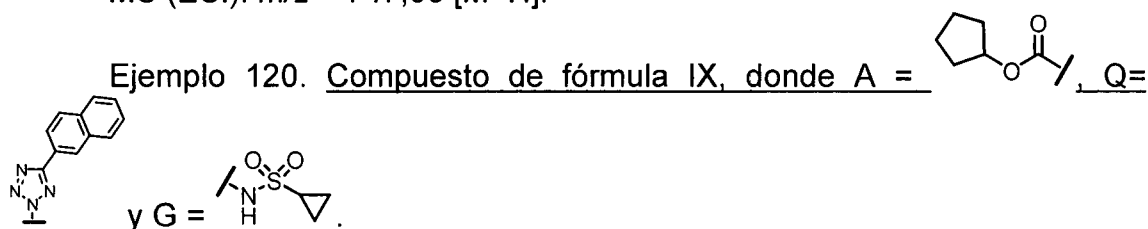
$^{13}\text{C}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 176,8, 173,1, 168,3, 165,7, 155,9, 136,5, 134,1, 131,3, 130,6, 128,8, 128,7, 127,6, 126,5, 125,9, 125,3, 124,7, 124,0, 78,2, 67,3, 62,7, 59,9, 53,2, 52,5, 44,6, 33,9, 32,9, 32,8, 32,4, 31,3, 30,0, 27,4, 27,2, 26,1, 23,6, 22,6, 21,0, 6,9, 6,3.

Ejemplo 118. Compuesto de fórmula IX, donde A = Boc, Q=  y G =
 $\equiv$ -OH.

MS (ESI): $m/z = 644,41$ [M+H].

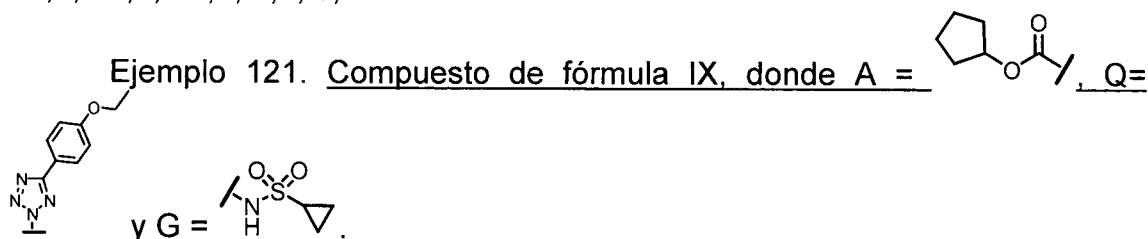
Ejemplo 119. Compuesto de fórmula IX, donde A = Boc, Q=  y G =


MS (ESI): $m/z = 747,53$ [M+H].



MS (ESI): $m/z = 759,44$ [M+H].

$^{13}\text{C}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 177,6, 177,5, 173,6, 169,4, 165,2, 156,6, 135,4, 134,5, 133,4, 128,6, 128,4, 127,7, 127,2, 126,7, 126,4, 125,1, 124,8, 123,7, 77,4, 63,5, 60,2, 60,1, 53,6, 52,5, 43,8, 33,7, 32,2, 32,0, 30,7, 30,3, 27,3, 27,0, 26,3, 23,0, 22,9, 22,3, 21,5, 5,6, 5,4.



MS (ESI): $m/z = 753,42$ [M+H].

$^{13}\text{C}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 177,5, 173,4, 169,3, 165,1, 161,1, 156,6, 135,4, 128,2, 125,1, 119,8, 114,7, 77,5, 63,5, 63,3, 60,1, 60,0, 53,4, 52,5, 43,9, 43,8, 33,7, 32,3, 32,2, 32,0, 30,7, 30,3, 27,3, 27,0, 26,3, 23,2, 22,3, 21,3, 13,9, 5,6, 5,4.

Los compuestos de la presente invención muestran potentes propiedades inhibitoras contra la proteasa NS3 del VHC. Los siguientes ejemplos describen ensayos en los que se pueden probar los efectos anti-VHC de los compuestos de la presente invención.

Ejemplo 122. Ensayo de Enzima Proteasa NS3/NS4a

La actividad contra proteasa e inhibición de VHC se ensaya usando un sustrato fluorogénico que se extingue en forma interna. Un grupo DABCILO y un grupo EDANS están unidos en los extremos opuestos de un péptido corto. Se releva la extinción de la fluorescencia por EDANS por parte del grupo DABCILO ante el clivado proteolítico. Se mide la fluorescencia con un Molecular Devices Fluoromax (o equivalente) usando una longitud de onda de excitación de 355 nm y una longitud de onda de emisión de 485 nm.

El ensayo se realiza en placas de 96 cavidades de media área blancas Corning (VWR 29444-312 [Corning 3693]) con la proteasa NS3 1b de VHC completa unida con el cofactor NS4A (concentración final de enzima entre 1 y 15 nM). El amortiguador de ensayo se complementa con 10 μ M de cofactor NS4A Pep 4A (Anaspec 25336 o casero, PM 1424,8). Se usa RET S1 (Ac-Asp-Glu-Asp(EDANS)-Glu-Glu-Abu-[COO]Ala-Ser-Lys-(DABCIL)-NH₂, AnaSpec 22991, PM 1548,6) como sustrato peptídico fluorogénico. El amortiguador de ensayo contiene Hepes 50 mM a pH 7,5, NaCl 30 mM y BME 10 mM. La reacción enzimática se sigue durante un curso de tiempo de 30 minutos a temperatura ambiente en ausencia y presencia de inhibidores.

Los inhibidores peptídicos VHC Inh 1 (Anaspec 25345, PM 796,8) Ac-Asp-Glu-Met-Glu-Glu-Cys-OH, [-20⁰C] y VHC Inh 2 (Anaspec 25346, PM 913,1) Ac-Asp-Glu-Dif-Cha-Cys-OH, se usan como compuestos de referencia.

Se calculan los valores de IC₅₀ usando XLFit en ActivityBase (IDBS) usando la ecuación 205: $y = A + ((B - A)/(1 + ((C/x)^D)))$.

Ejemplo 123 - Ensayo de Replicón Hecho en Células

La cuantificación de ARN del replicón VHC (Ensayo basado en células de VHC) se logra usando la línea de células Huh 11-7 (Lohmann, et al Science

285:110-113, 1999). Las células se siembran a 4×10^3 células/cavidad en placas de 96 cavidades y se alimentan con un medio que contiene DMEM (alta glucosa), 10% suero de nonato bovino, penicilina-estreptomicina y aminoácidos no esenciales. Las células se incuban en un incubador a 7,5% de CO_2 a 37 °C. Al final del periodo de incubación, se extrae y purifica el ARN total de las células usando el kit Ambion RNAqueous 96 (No. de Catálogo AM1812). Para amplificar el ARN de VHC de modo que se pueda detectar suficiente material mediante una sonda específica para VHC (ver más adelante), los cebadores específicos para VHC (ver más adelante) median tanto la transcripción inversa del ARN de VHC como la amplificación del ADNc mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) usando TaqMan One-Paso RT-PCR Master Mix Kit (Applied Biosystems No. de Catálogo 4309169). La secuencia de nucleótidos de los cebadores para RT-PCR, los que se localizan en la región NS5B del genoma de VHC, son como sigue:

Cebador directo para VHC "RBNS5bfor"

5'GCTGCGGCCTGTCGAGCT (SEQ ID NO: 1):

Cebador inverso para VHC "RBNS5Brev"

5'CAAGGTCGTCTCCGCATAC (SEQ ID NO 2).

La detección del producto de la RT-PCR se lleva a cabo usando el Applied Biosystems (ABI) Prism 7500 Sequence Detection System (SDS) que detecta la fluorescencia que se emite cuando la sonda, que está marcada con una marca reportera fluorescente y una marca de extinción, se degrada durante la reacción de PCR. El incremento en la cantidad de fluorescencia se mide durante cada ciclo de PCR y refleja la cantidad de incremento de producto de RT-PCR. Específicamente, la cuantificación se basa en el ciclo umbral, en

donde el gráfico de amplificación cruza un umbral de fluorescencia definido. La comparación de los ciclos umbrales de la muestra con el de un estándar conocido provee una medida altamente sensible de la concentración relativa de molde en las diferentes muestras (ABI User Bulletin 2 Diciembre 11, 1997). Los datos se analizan usando el programa ABI SDS versión 1.7. La concentración relativa de molde se puede convertir a número de copias de ARN por medio del empleo de una curva estándar de estándares de ARN de VHC con número de copias conocido (ABI User Bulletin 2 Diciembre 11, 1997).

El producto de RT-PCR se detectó usando la siguiente sonda marcada:

5' FAM-CGAAGCTCCAGGACTGCACGATGCT-TAMRA (SEQ ID NO: 3)

FAM= Marca reportera de fluorescencia.

TAMRA:= Marca de extinción.

La reacción de RT se lleva a cabo a 48°C durante 30 minutos seguida de PCR. Los parámetros del ciclador térmico que se usaron para la reacción de PCR en el ABI Prism 7500 Sequence Detection System son: un ciclo a 95°C, 10 minutos seguido de 40 ciclos en donde cada uno incluyó una incubación a 95°C durante 15 segundos y una segunda incubación a 60°C durante 1 minuto.

Para normalizar los datos a una molécula de control interno dentro del ARN celular, se lleva a cabo una RT-PCR para el ARN mensajero de gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH). El número de copias de GAPDH es muy estable en las líneas celulares que se usaron. La RT-PCR para GAPDH se lleva a cabo en la misma muestra de ARN extraída en la que se determina el número de copias de VHC. Los cebadores y sondas de GAPDH se obtienen del Kit de ensayos ABI Pre-Developed TaqMan Assay Kit (Nro de

Catálogo 4310884E). La relación de ARN de VHC/GAPDH se usa para calcular la actividad de los compuestos que se evalúan para ver la inhibición de la replicación del ARN de VHC.

Actividad de los compuestos como inhibidores de replicación de VHC
(Ensayo hecho en Células) en líneas celulares Huh-7 que contienen replicones.

Se determina el efecto de un compuesto anti-viral específico sobre los niveles de replicones de ARN de VHC en células Huh-11-7 mediante la comparación de la cantidad de ARN de VHC normalizado a GAPDH (por ejemplo la relación VHC/GAPDH) en las células expuestas un compuesto versus células expuestas al vehículo de DMSO (control negativo). Específicamente, se siembran las células a 4×10^3 células/cavidad en una placa de 96 cavidades y se incuban con uno de los siguientes: 1) medios que contienen 1% DMSO (control de inhibición 0%), o 2) medios/1% DMSO con una concentración fija del compuesto.

Luego se incubaron placas de 96 cavidades de la forma descrita y se incubó a 37°C durante 4 días (determinación de EC50).

El porcentaje de inhibición se define como:

$$\% \text{ de Inhibición} = 100 - 100 \cdot S/C_1$$

donde

S= la relación de número de copias de ARN de VHC/ número de copias de ARN de GAPDH en la muestra;

C_1 = la relación de número de copias de ARN de VHC/ número de copias de ARN de GAPDH en el control de inhibición de 0% (medio/1% de DMSO).

La curva de dosis-respuesta del inhibidor se genera mediante el agregado del compuesto en serie, en diluciones de tres veces sobre tres logs en las

cavidades, comenzando con la concentración más alta de un compuesto específico a 1,5 μM y finalizando con la concentración más baja a 0,23 nM. Se realiza una serie de dilución adicional (500 nM a 0.08 nM por ejemplo) si el valor de EC50 no se posiciona bien sobre la curva. La EC50 se determina con el programa IDBS Activity Base "XL Fit" usando un ajuste de regresión no lineal de 4 parámetros (modelo # 205 en la versión 4.2.1, build 16).

En los ensayos precedentes, se encontró que los compuestos representativos de la presente invención tienen actividad inhibidora de la replicación de VHC y actividad inhibidora de proteasa NS3 de VHC. Estos compuestos también son eficaces para inhibir las proteasas de VHC NS3 de diferentes genotipos de VHC entre los que se incluyen los genotipos 1, 2, 3 y 4.

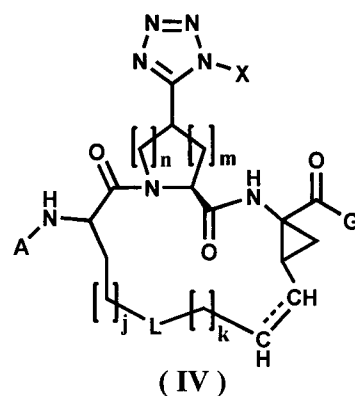
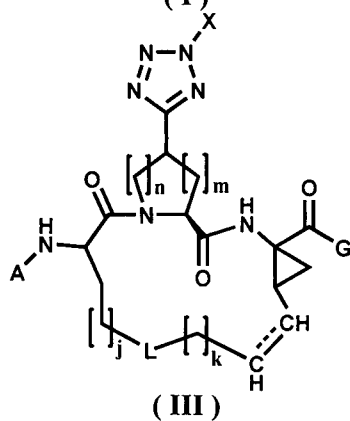
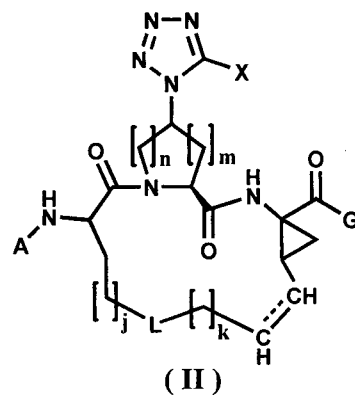
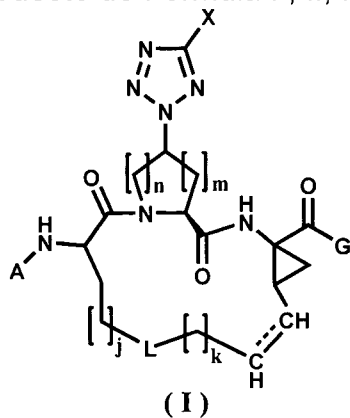
En los ensayos precedentes se ensayaron compuestos representativos (Ejemplo 122 y Ejemplo 123). Se encontró que los compuestos ejemplificativos tienen actividades en los rangos de ≤ 0.2 nM-100 nM en el Ensayo de enzima proteasa de NS3/NS4a y ≤ 0.2 nM-1000 nM en el Ensayo de replicones hecho en células. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 36, 101 y 117 dieron un valor IC50 de 0,1 nM, 0,4 nM y 0,2 nM en el Ensayo de enzima proteasa de NS3/NS4a y todos dieron un valor EC50 de 0,8 nM en el Ensayo de replicones hecho en células.

Los análisis farmacocinéticas de compuestos representativos mostraron un nivel elevado de droga en hígado. Por ejemplo, una única dosis oral de 20 mg/kg en rata, el compuesto de Ejemplos 36 mostró una biodisponibilidad de 76%, con Cmax y AUC de 16,1 $\mu\text{g/ml}$ y 52.9 $\mu\text{g.hr/ml}$, respectivamente.

Estos compuestos también se ensayaron y no se encontraron inhibiciones significativas de enzimas Cytochrome P450 .

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de Fórmula I, II, III o IV:



o sus sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o prodrogas,
CARACTERIZADO PORQUE

A se selecciona entre el grupo que consiste de R_1 , $-(C=O)-O-R_1$, $-(C=O)-R_2$, $-C(=O)-NH-R_2$, y $-S(O)_2-R_1$, $-S(O)_2NHR_2$;

R_1 se selecciona entre el grupo formado por:

- (i) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;
- (ii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; y
- (iii) $-C_1-C_8$ alquilo, $-C_2-C_8$ alquenilo, o C_2-C_8 alquinilo cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; $-C_1-C_8$ alquilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquenilo sustituido, o C_2-C_8 alquinilo sustituido cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados

entre O, S o N; $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo, o C_3-C_{12} cicloalquilo sustituido; $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo, o $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo sustituido;

R_2 se selecciona en forma independiente entre el grupo formado por:

- (i) hidrógeno;
- (ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;
- (iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; y
- (iv) $-C_1-C_8$ alquilo, $-C_2-C_8$ alquenilo, o C_2-C_8 alquinilo cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; $-C_1-C_8$ alquilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquenilo sustituido, o C_2-C_8 alquinilo sustituido cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo, o C_3-C_{12} cicloalquilo sustituido; $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo, o $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo sustituido;

G se selecciona entre el grupo que consiste de $-NHS(O)_2-R_3$ y $-NH(SO_2)NR_4R_5$;

R_3 se selecciona entre el grupo formado por:

- (i) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido
- (ii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; y
- (iii) $-C_1-C_8$ alquilo, $-C_2-C_8$ alquenilo, o C_2-C_8 alquinilo cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, $-C_1-C_8$ alquilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquenilo sustituido, o C_2-C_8 alquinilo sustituido cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo, o C_3-C_{12} cicloalquilo

sustituido; $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo, o $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo sustituido;

con la salvedad de que R_3 no sea CH_2Ph o CH_2CH_2Ph ;

R_4 y R_5 se seleccionan en forma independiente from:

- (i) hidrógeno;
- (ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;
- (iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; y
- (iv) $-C_1-C_8$ alquilo, $-C_2-C_8$ alquenilo, o C_2-C_8 alquinilo cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; $-C_1-C_8$ alquilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquenilo sustituido, o C_2-C_8 alquinilo sustituido cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo, o C_3-C_{12} cicloalquilo sustituido; $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo, o $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo sustituido;

L se selecciona entre el grupo que consiste de $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, y $-S(O)_2-$;

X se selecciona entre el grupo formado por:

- (i) hidrógeno;
- (ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;
- (iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido;
- (iv) $-C_1-C_8$ alquilo, $-C_2-C_8$ alquenilo, o C_2-C_8 alquinilo cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N; $-C_1-C_8$ alquilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquenilo sustituido, o C_2-C_8 alquinilo sustituido cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo, o C_3-C_{12} cicloalquilo

sustituido; $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo, o $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo sustituido; y

(v) $-W-R_6$, donde W está ausente, o se selecciona entre -O-, -S-, -NH-, -N(Me)-, -C(O)NH-, y -C(O)N(Me)-; R_6 se selecciona entre el grupo formado por:

(a) hidrógeno;

(b) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido

(c) heterocíclico o heterocíclico sustituido; y

(d) $-C_1-C_8$ alquilo, $-C_2-C_8$ alquenilo, o C_2-C_8 alquinilo cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; $-C_1-C_8$ alquilo sustituido, $-C_2-C_8$ alquenilo sustituido, o C_2-C_8 alquinilo sustituido cada uno con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo, o C_3-C_{12} cicloalquilo sustituido; $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo, o $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo sustituido;

==== denota un enlace carbono-carbono simple o doble.

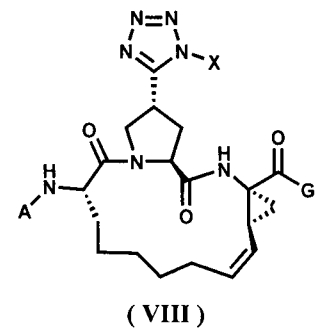
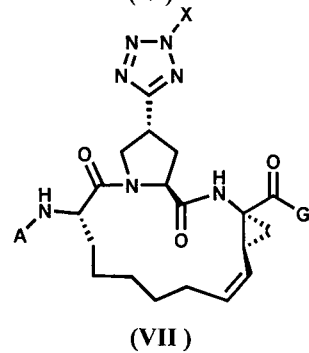
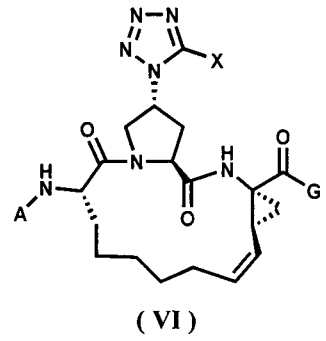
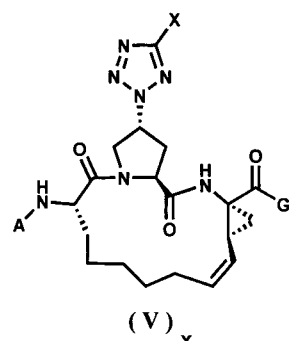
$j = 0, 1, 2, 3, \text{ o } 4$;

$k = 1, 2, \text{ o } 3$;

$m = 0, 1, \text{ o } 2$;

$n = 1, 2 \text{ o } 3$.

2. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto es de Fórmula V, VI, VII o VIII, :



o sus sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o prodrogas, donde A, G y X tienen los valores definidos precedentemente en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE se selecciona entre compuestos de Fórmula IX donde A, Q y G se presentan en la Tabla 1,

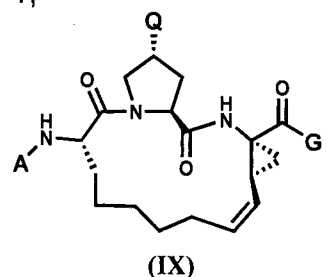
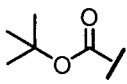
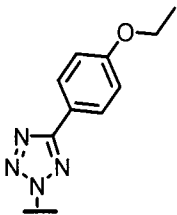
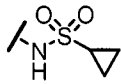
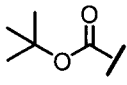
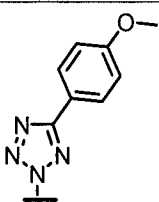
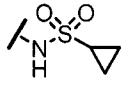
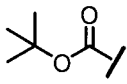
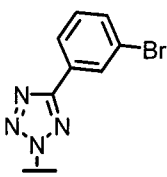
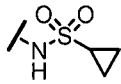
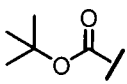
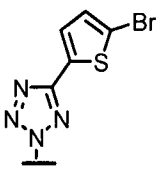
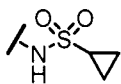
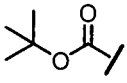
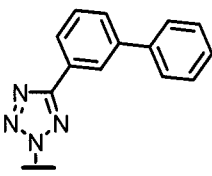
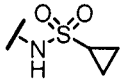
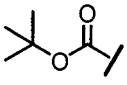
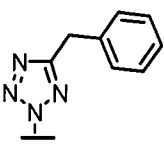
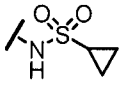
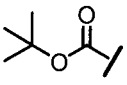
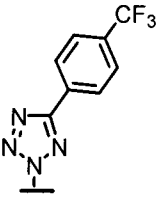
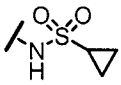
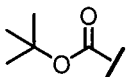
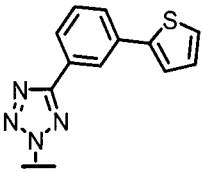
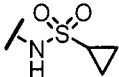
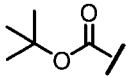
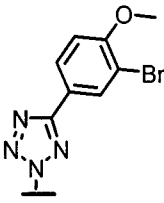
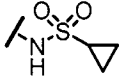
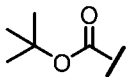
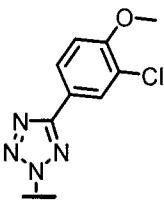
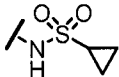
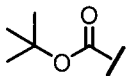
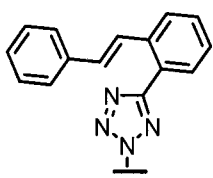
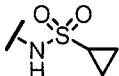
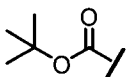
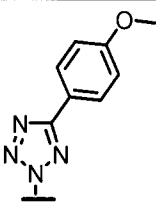
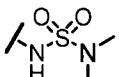
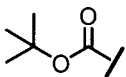
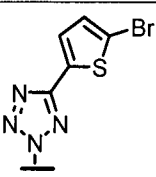
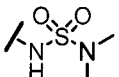
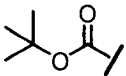
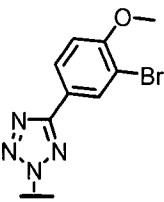
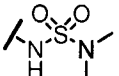
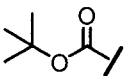
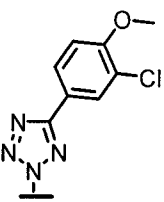
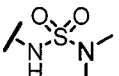
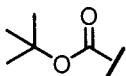
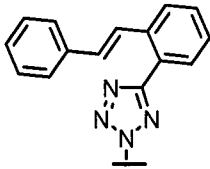
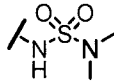
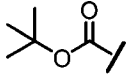
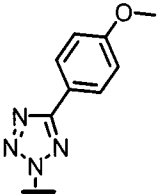
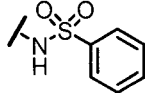
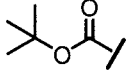
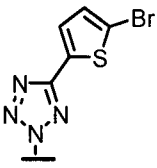
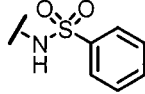
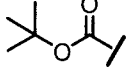
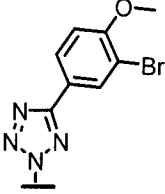
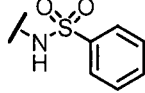
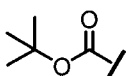
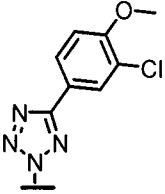
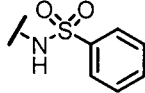
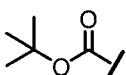
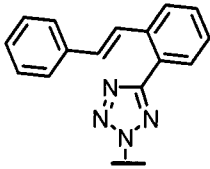
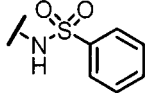
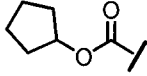
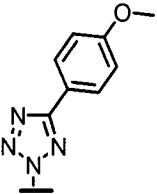
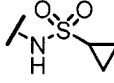
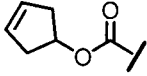
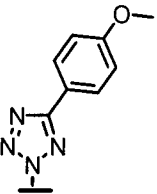
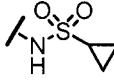
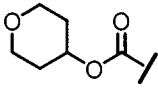
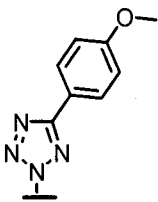
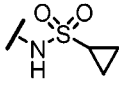
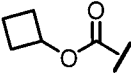
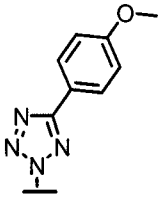
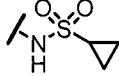
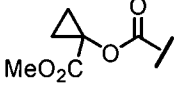
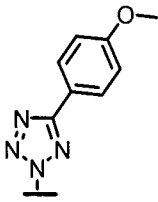
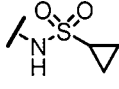
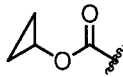
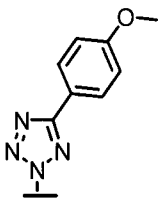
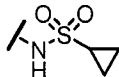
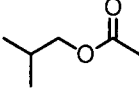
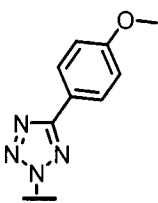
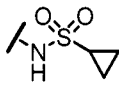
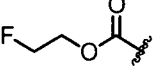
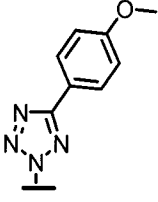
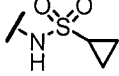
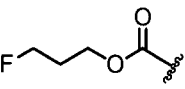
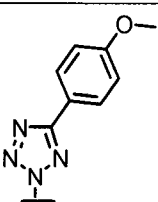
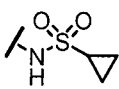


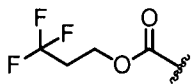
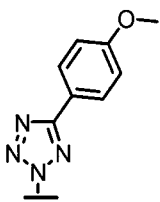
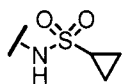
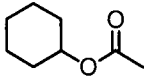
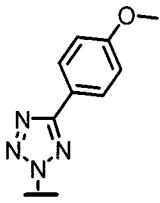
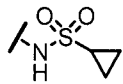
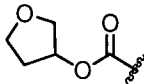
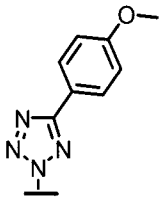
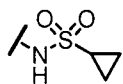
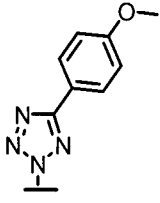
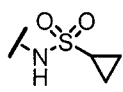
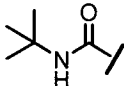
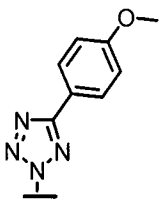
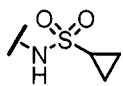
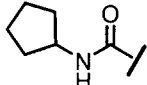
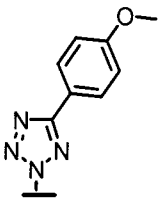
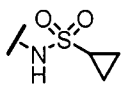
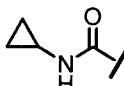
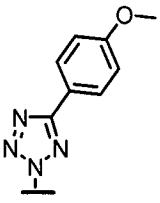
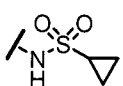
TABLA 1

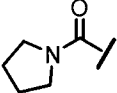
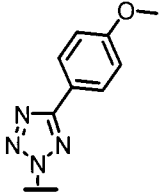
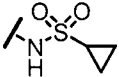
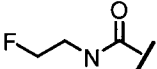
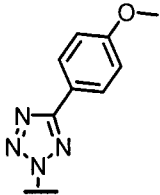
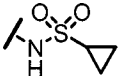
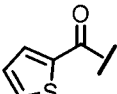
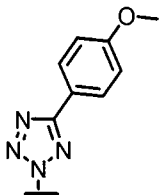
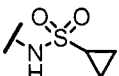
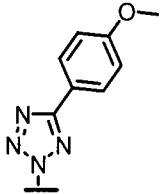
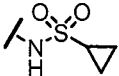
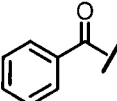
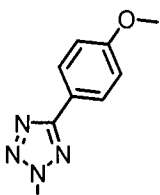
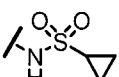
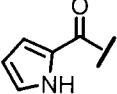
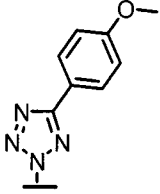
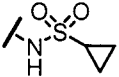
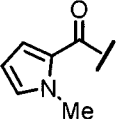
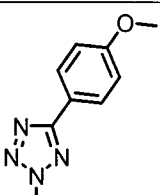
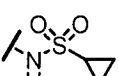
Ejemplo #	A	Q	G
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

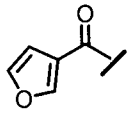
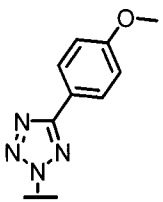
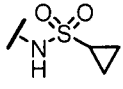
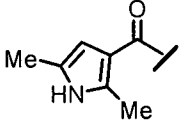
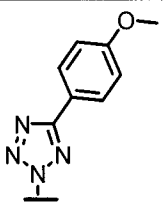
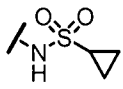
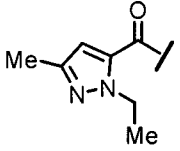
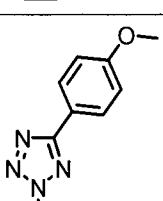
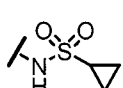
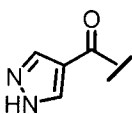
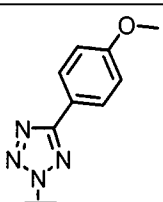
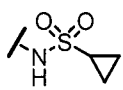
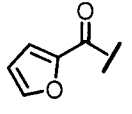
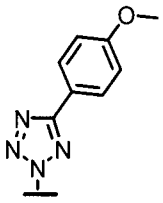
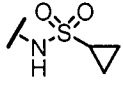
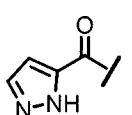
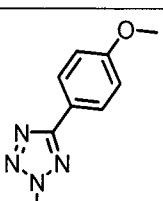
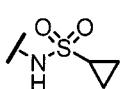
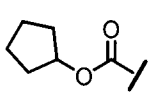
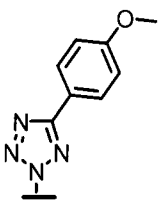
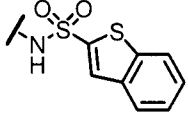
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			

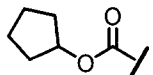
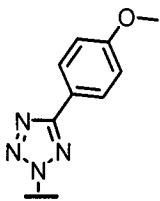
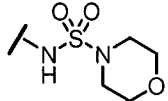
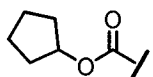
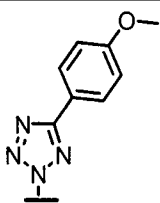
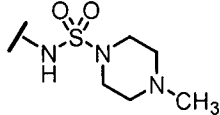
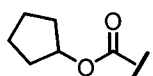
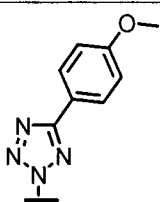
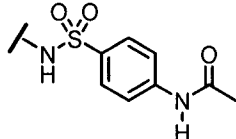
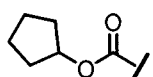
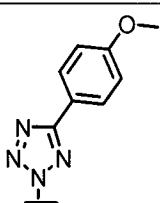
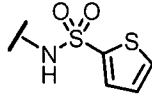
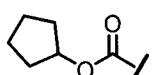
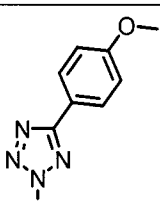
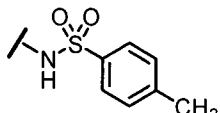
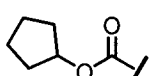
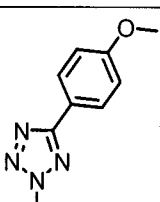
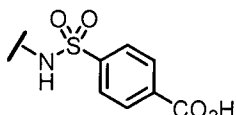
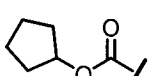
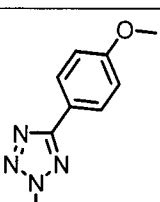
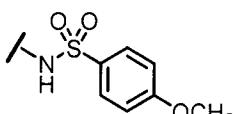
30			
31			
32			
33			
34			
35			
36			
37			

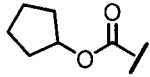
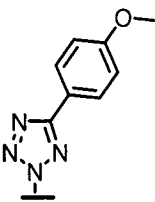
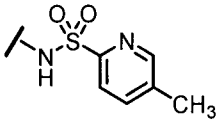
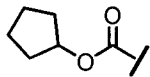
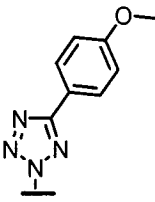
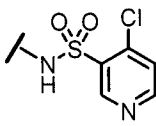
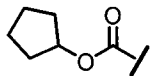
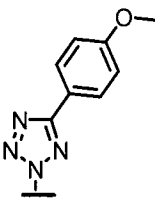
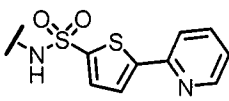
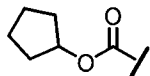
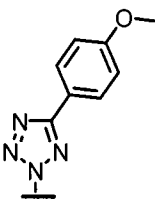
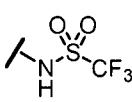
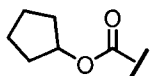
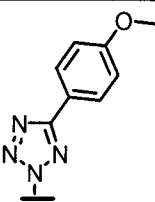
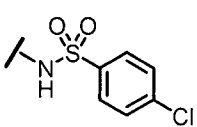
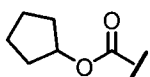
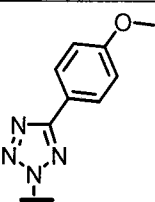
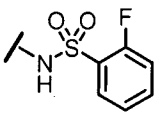
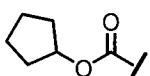
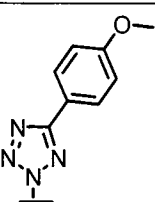
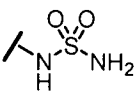
38			
39			
40			
41			
42			
43			
44			

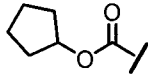
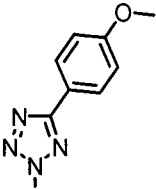
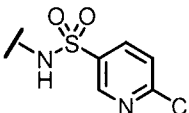
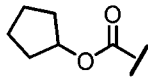
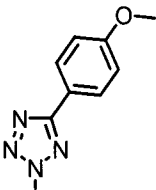
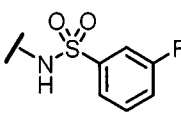
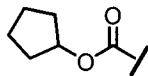
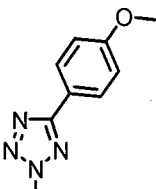
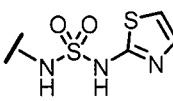
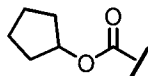
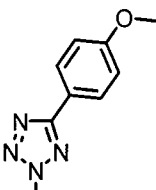
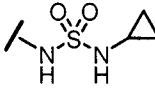
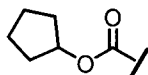
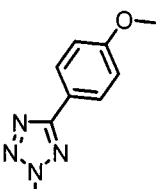
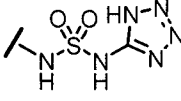
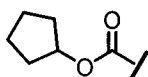
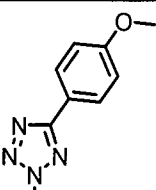
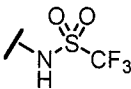
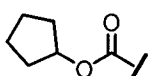
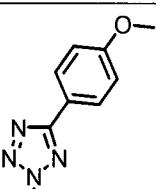
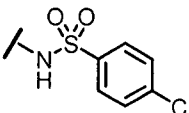
45			
46			
47			
48			
49			
50			
51			

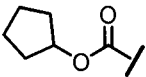
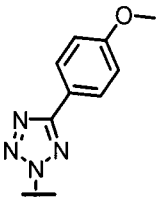
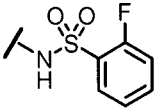
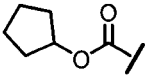
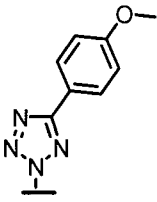
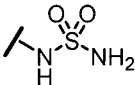
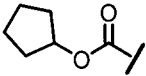
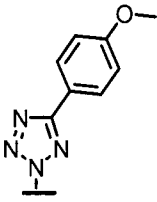
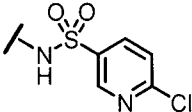
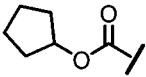
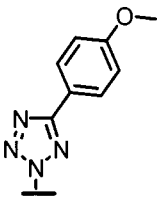
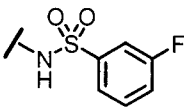
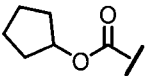
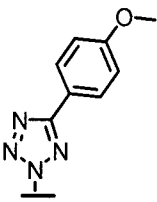
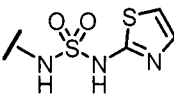
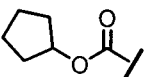
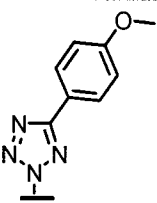
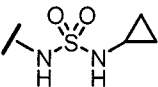
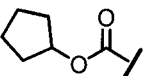
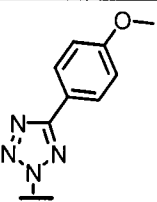
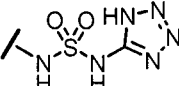
52			
53			
54			
55			
56			
57			
58			

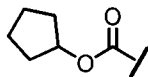
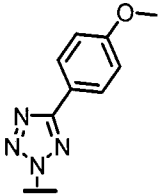
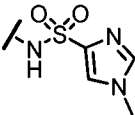
59			
60			
61			
62			
63			
64			
65			

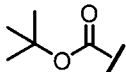
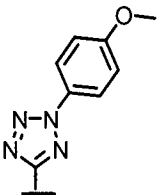
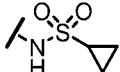
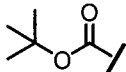
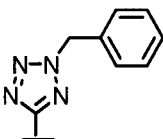
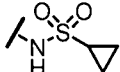
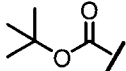
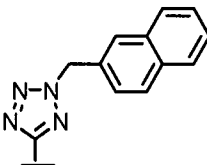
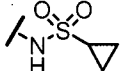
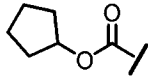
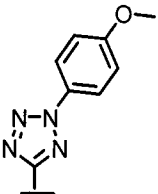
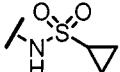
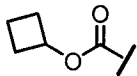
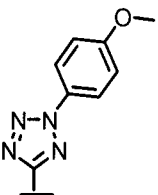
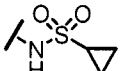
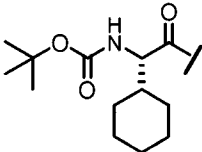
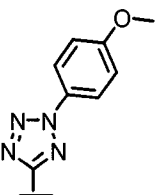
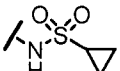
66			
67			
68			
69			
70			
71			
72			

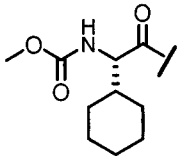
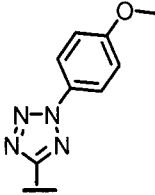
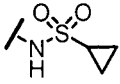
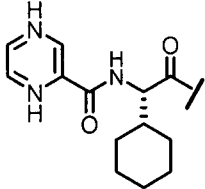
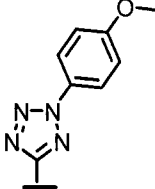
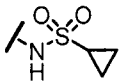
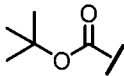
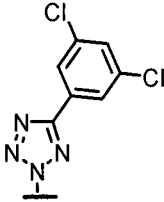
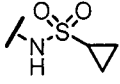
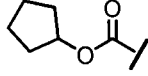
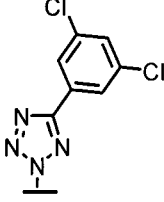
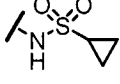
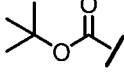
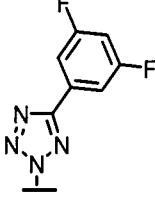
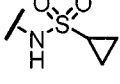
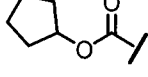
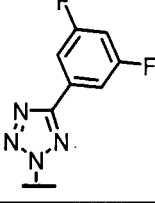
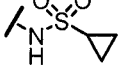
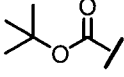
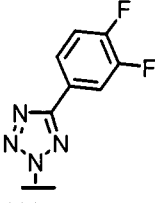
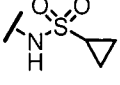
73			
74			
75			
76			
77			
78			
79			

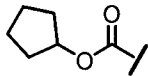
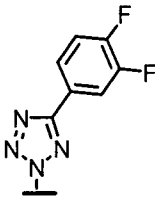
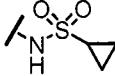
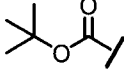
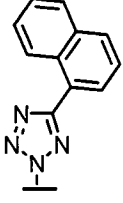
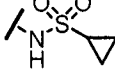
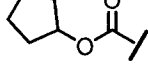
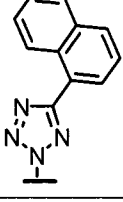
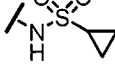
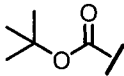
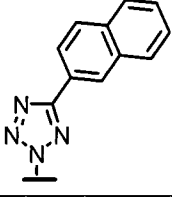
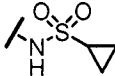
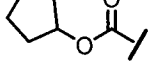
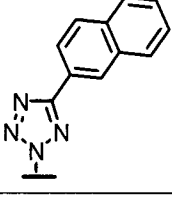
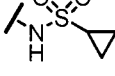
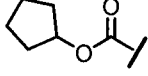
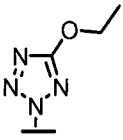
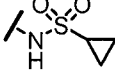
80			
81			
82			
83			
84			
85			
86			

87			
88			
89			
90			
91			
92			
93			

94			
----	---	---	---

Ejemplo#	A	Q	G
96			
98			
100			
101			
102			
103			

104			
105			
107			
108			
110			
111			
113			

114			
116			
117			
119			
120			
121			

4. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE responde a una fórmula seleccionada entre las fórmulas I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII o IX tal como se describe en la memoria descriptiva, o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster o prodroga del mismo.

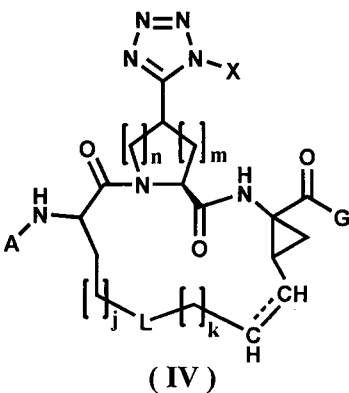
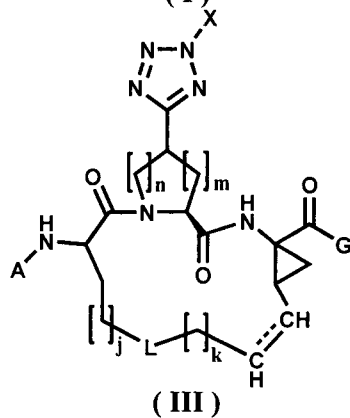
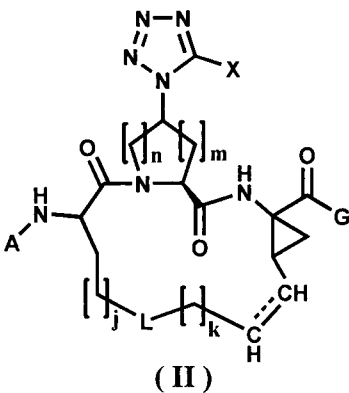
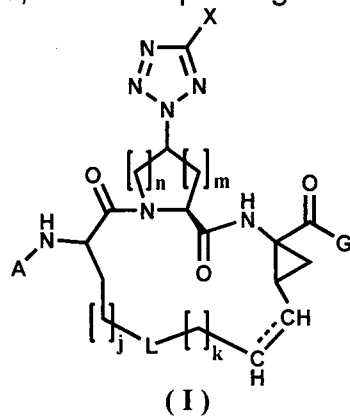
5. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende (1) un compuesto que responde a una fórmula seleccionada entre las fórmulas I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII o IX, tal como se describe en la memoria descriptiva, o (2) una sal aceptable para uso farmacéutico, éster o prodroga de dicho compuesto.
6. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende una cantidad inhibidora de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, o prodroga del mismo, en combinación con un vehículo o excipiente aceptable para uso farmacéutico.
7. Un método para tratar una infección viral de hepatitis C en un sujeto, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al sujeto una cantidad inhibidora de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6.
8. Un método de inhibir la replicación del virus de hepatitis C, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende suministrar una cantidad inhibidora de la proteasa NS3 del virus de hepatitis C de la composición farmacéutica de la reivindicación 6.
9. El método de la reivindicación 7 CARACTERIZADO PORQUE comprende además administrar concurrentemente un agente antiviral adicional anti-hepatitis C.
10. El método de la reivindicación 9, CARACTERIZADO PORQUE dicho agente antiviral adicional anti-hepatitis C se selecciona entre el grupo formado por: α -interferón, β -interferón, rivabarina, y adamantina.

11. El método de la reivindicación 9, CARACTERIZADO PORQUE dicho agente antiviral adicional anti-hepatitis C es un inhibidor de helicasa, polimerasa, metaloproteasa, o IRES del virus de hepatitis C.
12. Un proceso para obtener un compuesto CARACTERIZADO PORQUE responde a una fórmula seleccionada entre las fórmulas I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII o IX, tal como se describe en la memoria descriptiva, en conformidad con los esquemas y ejemplos que se describen en la misma.
13. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster o prodroga del mismo.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, CARACTERIZADA PORQUE comprende además otro agente anti-VHC.
15. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, CARACTERIZADA PORQUE comprende además un agente seleccionado entre interferón, ribavirina, amantadina, otro inhibidor de VHC proteasa, un inhibidor de VHC polimerasa, un inhibidor de VHC helicasa, o un inhibidor del sitio de entrada interno al ribosoma.
16. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, CARACTERIZADA PORQUE contiene además interferón tratado con PEG.
17. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, CARACTERIZADA PORQUE comprende además otro agente antiviral, antibacteriano, antifúngico o anticanceroso, o un modulador inmune.

**TETRAZOLILOS MACROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE SERINA
PROTEASA DE HEPATITIS C**

RESUMEN

Compuestos de Fórmula I, II, III o IV, o sus sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o prodrogas:



que inhiben la actividad de serina proteasa , particularmente la actividad de la NS3-NS4A proteasa del virus de hepatitis C (VHC). En consecuencia, los compuestos de la presente invención interfieren con el ciclo de vida del virus de hepatitis C y también son útiles como agentes antivirales. Composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos para su administración a un sujeto afectado por una infección por VHC. Métodos para tratar una infección

por VHC en un sujeto administrando una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención.

140

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS			
		PATENTE DE INVENCION ☒ PCT _____ MODELO DE UTILIDAD _____ DISEÑO INDUSTRIAL _____			
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:			
(51) Clasificación Internacional :					
(71) Solicitante(s)		ENANTA PHARMACEUTICALS, INC.			
(72) Inventor(es)		YING SUN, DONG LIU, YAT SUN OR, ZHE WANG			
(74) Apoderado:		DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO			
(30) Prioridad	(31) N° Prioridad	32) Fecha	(33) País		
	11/499,245	04/08/2006	US		
		04/08/2006	US		
(54) Titulo: TETRAZOLILOS MACROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE SERINA PROTEASA DE HEPATITIS C					



Industria y C

SUPERINTENDENCIA



No. 07-080058- -00000-0000

Fecha: 2007-08-06 14:16:51 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 141

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION
DEL TRÁMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ()	(X)	(X)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	(X)	(X)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	(X)	(X)
- Descripción de la invención	(X)	(X)
- Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	(X)	(X)

COMPLETA (X) INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de 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 ()

EZQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica del Esquema de Trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma responsable: Claudia M Nerya C
Fecha: _____