



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

Waw
CGI

SOLICITUD DE

PATENTE DE INVENCION

07/80060

21. EXPEDIENTE No.

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

A 61 K 31/501

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.**

22. BOGOTA, D.C.,

06 AGO. 2007

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-080060- -00000-0000

Fecha: 2007-08-06 14:19:12 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 130

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.

②

SOLICITANTE
71Nombre: ENANTA PHARMACEUTICALS,
INCDirección: 500 Arsenal Street
Watertown,
Massachussets 02472
Estados Unidos de AméricaDomicilio: DELAWARE
Estados Unidos de AmericaLugar de Constitución: Massachussets
Estados Unidos de America

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

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 ☐

Cual

Número 39.779.654 TP 70.819

④

INVENTOR (ES)
72

Nombre: 1. Joel D Moore; 2. Datong Tang; 3. Yat Sun Or; 4. Zhe Wang

Dirección: 64 Cliffe Avenue, Lexington, MA 02420, Estados Unidos de América; 35
Court Street, Newton, MA 02458, Estados Unidos de América; 169 Fayette
Street, Watertown, MA 02472, Estados Unidos de América; 67 Westwoods
Blvd, Hockessin, DE 19707, Estados Unidos de América

Nacionalidad: Estadounidenses

⑤

TITULO (54)

PIRIDAZINONILOS MACROCICLICOS COMO INHIBIDORES DE SERINA PROTEASA
DE HEPATITIS C

⑥

Clasificación Internacional (51)

C12N 1/00 / A61K 31/50

⑦

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

US

(32) Fecha

04/08/2006

04/08/2006

02/08/2007

(31) Número de Solicitud

11/499,844

11/832,893

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.

07-62,339

07-61,834

Fecha

Agosto 2, 2007

Julio 31, 2007

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

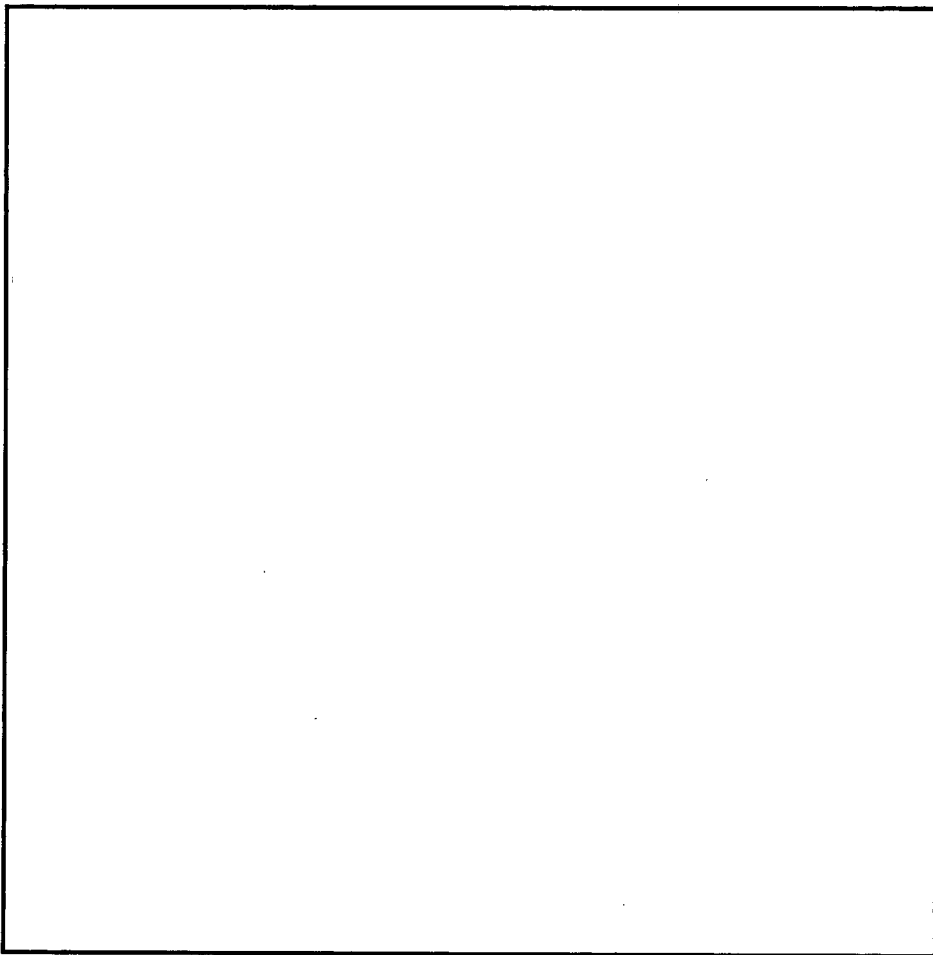
10

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 acredita 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 Usaqué - T.P.A. 70.819 C.S.J.

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

06 AGO. 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 62,339
FECHA : AGOSTO 2 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-080060-00000-0000

Fecha: 2007-08-06 14:19:12 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 130

***** 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	
		92 TASA ANUAL MANTENIMIENTO PATENTE	313,000.00
		TOTAL :	\$ 313,000.00

SON: TRESCIENTOS TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 61,834
FECHA : JULIO 31 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-080060- -00000-0000

Fecha: 2007-08-06 14:19:12 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 130

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	634922122	31/07/2007	2,211,200.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-02	PRORROGAS Y RENOVACIONES	574,000.00
30		PRORROGAS Y RENOVACIONES	574,000.00
		TOTAL :	\$ 574,000.00

SON: QUINIENTOS SETENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

PIRIDAZINONILS 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 11/499,844) presentada el 4 de agosto de 2006, y la solicitud US 11/832,893 presentada el 2 de agosto de 2007, cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia en su totalidad.

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se relaciona con compuestos que poseen actividad inhibidora contra el virus de la hepatitis C (VHC), y por lo tanto son útiles en el tratamiento de las infecciones por VHC. Más particularmente, la invención se relaciona con compuestos y composiciones que contienen piridazinona y composiciones que comprenden dichos compuestos. La invención también se relaciona con métodos para usar los compuestos de la presente invención así como procesos para su obtención.

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 trasplante 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 posee 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 metaloproteínasa 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. La 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.

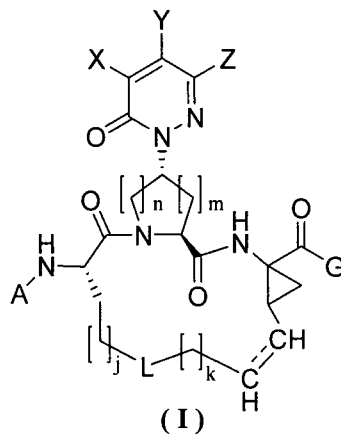
Una estrategia general para el desarrollo de agentes antivirales es inactivar las enzimas codificadas por el virus, incluyendo a NS3, que son esenciales para la replicación del virus. Los esfuerzos actuales dirigidos hacia el descubrimiento de inhibidores de la proteasa NS3 han sido comentados por S. 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. 20050153877, 20050261200 y 20050065073.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos macrocíclicos inhibidores de proteasa de VHC que contienen piridazinona y

sales, ésteres o pro-drogas de los mismos aceptables para uso farmacéutico, que inhiben la actividad serina proteasa, particularmente la actividad de la proteasa NS3-NS3-NS4A del virus de hepatitis C (VHC). En consecuencia, dichos 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 interferón 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 en un sujeto administrando una composición de la presente invención.

En una realización de la presente invención se revelan compuestos representados por la Fórmula I, o sus sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o prodrogas:



en donde

A se selecciona entre $-(C=O)-O-R^1$, $-(C=O)-R^2$, $-(C=O)-NR^1R^2$, o $S(O)_2-R^1$, $-S(O)_2-NR^1R^2$;

En donde, R^1 se selecciona en forma independiente en cada caso entre los siguientes grupos:

- (i) arilo;
- (ii) arilo sustituido;
- (iii) heteroarilo;
- (iv) heteroarilo sustituido;
- (v) heterocicloalquilo;
- (vi) heterocicloalquilo sustituido; y
- (vii) $-C_1-C_8$ 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;

en donde, R^2 se selecciona en forma independiente en cada caso entre los siguientes grupos:

- (i) hidrógeno;
- (ii) arilo;
- (iii) arilo sustituido;
- (iv) heteroarilo;
- (v) heteroarilo sustituido;
- (vi) heterocicloalquilo;
- (vii) heterocicloalquilo sustituido; y
- (viii) $-C_1-C_8$ 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 $-NH(SO_2)NR^4R^5$;

en donde, R^3 se selecciona en forma independiente en cada caso entre los siguientes grupos:

- (i) arilo;
- (ii) arilo sustituido;
- (iii) heteroarilo;
- (iv) heteroarilo sustituido;
- (v) heterocicloalquilo;

- (vi) heterocicloalquilo sustituido; y
- (vii) $-C_1-C_8$ 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 $-CH_2CH_2Ph$;

en donde, R^4 y R^5 se seleccionan en forma independiente en cada caso entre los siguientes grupos:

- (i) hidrógeno;
- (ii) arilo;
- (iii) arilo sustituido;
- (iv) heteroarilo;
- (v) heteroarilo sustituido;
- (vi) heterocicloalquilo;
- (vii) heterocicloalquilo sustituido; y
- (viii) $-C_1-C_8$ 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 $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, y $-\text{S}(\text{O})_2-$

;

X, Y, y Z se seleccionan en forma independiente en cada caso entre los siguientes grupos:

- (i) hidrógeno;
- (ii) $-\text{CN}$;
- (iii) $-\text{N}_3$;
- (iv) halógeno;
- (v) OR^6 ;
- (vi) NR^7R^8 ;
- (vii) arilo;
- (viii) arilo sustituido;
- (ix) heteroarilo;
- (x) heteroarilo sustituido;
- (xi) $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ cicloalquilo, $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido;
- (xii) $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alquilo con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;
- (xiii) $-\text{C}_2-\text{C}_6$ alquenilo con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido; y

- (xiv) $-C_2-C_6$ alquinilo con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

o, como alternativa, X y Y o Y y Z tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman una porción cíclica, que se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

en donde, R^6 se selecciona en forma independiente en cada caso entre los siguientes grupos:

- (i) hidrógeno
- (ii) arilo;
- (iii) arilo sustituido;
- (iv) heteroarilo;
- (v) heteroarilo sustituido;
- (vi) heterocicloalquilo;
- (vii) heterocicloalquilo sustituido; y
- (viii) $-C_1-C_8$ 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;

en donde, R^7 y R^8 se seleccionan en forma independiente en cada caso entre los siguientes grupos:

- (i) hidrógeno;
- (ii) arilo;
- (iii) arilo sustituido;
- (iv) heteroarilo;
- (v) heteroarilo sustituido;
- (vi) heterocicloalquilo;
- (vii) heterocicloalquilo sustituido; y
- (viii) $-C_1-C_8$ 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.

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

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

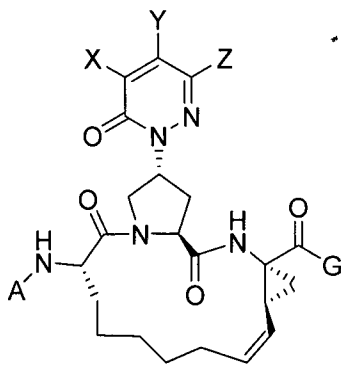
$m = 0, 1, \text{ o } 2$; y

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Una primera realización de la invención es un compuesto representado por la Fórmula I como se ha descrito, 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.

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



(II)

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, X, Y, y Z tienen los valores definidos en la realización anterior.

En un ejemplo, X, Y y Z se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, azido, ciano, OR^6 , NR^7R^8 , 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; 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; donde R^6 , R^7 y R^8 tienen los valores definidos en la realización anterior. 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 $-NH-SO_2-NH-R_3$ o $-NHSO_2-R_3$, donde R_3 se selecciona entre 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, o $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo sustituido.

En aún otro ejemplo, X, Y y Z se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste de hidrógeno, OR^6 , NR^7R^8 , arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido; donde R^6 , R^7 y R^8 tienen los valores definidos en la realización anterior. 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, $-C_1-C_8$ 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.

En aún otro ejemplo, X, Y y Z se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste de hidrógeno, OR^6 , NR^7R^8 , arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido; donde R^6 , R^7 y R^8 tienen los valores definidos en la realización anterior. A es $-C(O)-O-R_1$, donde R_1 es $-C_3-C_{12}$

cicloalquilo o C₃-C₁₂ cicloalquilo sustituido. G es -NHSO₂-R₃, donde R₃ se selecciona entre -C₃-C₁₂ cicloalquilo o C₃-C₁₂ cicloalquilo sustituido.

En otro ejemplo, X, Y y Z se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste de hidrógeno, OR⁶, NR⁷R⁸, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido; donde R⁶, R⁷ y R⁸ tienen los valores definidos en la realización anterior. A es -C(O)-NH-R₁, donde R₁ es -C₁-C₈ alquilo o -C₁-C₈ alquilo sustituido. G es -NHSO₂-R₃, donde R₃ se selecciona entre -C₃-C₁₂ cicloalquilo o C₃-C₁₂ cicloalquilo sustituido.

En un ejemplo, X es OR⁶, Y es arilo o heteroarilo, y Z es hidrógeno o alquilo inferior; donde R⁶ tiene los valores definidos en la realización anterior. A es -C(O)-O-R₁, donde R₁ es -C₁-C₈ alquilo, -C₁-C₈ alquilo sustituido, C₃-C₁₂ cicloalquilo o C₃-C₁₂ cicloalquilo sustituido. G es -NHSO₂-R₃, donde R₃ se selecciona entre -C₃-C₁₂ cicloalquilo o C₃-C₁₂ cicloalquilo sustituido.

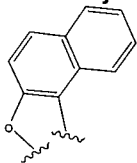
En aún otra realización, la presente invención describe compuestos de Fórmulas I o II, o sus sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o prodrogas, en donde A, G, X, Y, y Z tienen los valores definidos precedentemente en la primera realización, y en donde X y Y, o Y y Z, tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman una porción cíclica que se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido, y dicha porción cíclica puede estar opcionalmente fusionada con otro arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido.

En un ejemplo, la presente invención describe compuestos de Fórmula II, o sus sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o prodrogas, en donde X y Y (o Y y Z) tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman una porción cíclica que se selecciona entre arilo, arilo

sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido, y dicha porción cíclica puede estar opcionalmente fusionada con otro arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido; y en donde Z (o X si Y y Z forman la porción cíclica) se selecciona entre el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, azido, ciano, OR^6 , NR^7R^8 , 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; 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; donde R^6 , R^7 y R^8 tienen los valores definidos precedentemente en la primera realización. 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 $-NH-SO_2-NH-R_3$ o $-NHSO_2-R_3$, donde R_3 se selecciona entre 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, o $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo sustituido.

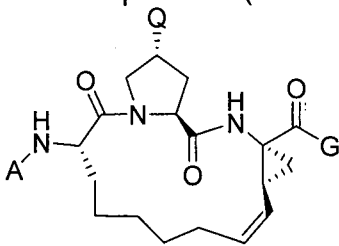
En otro ejemplo, la presente invención describe compuestos de Fórmula II, o sus sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o prodrogas, en donde X y Y (or Y y Z) tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman una porción cíclica que se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido, y dicha porción cíclica puede estar opcionalmente fusionada con otro arilo (por ejemplo, a benzene ring), arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido; y en donde Z (o X si Y y Z forman la porción cíclica) se selecciona entre el grupo que consiste de hidrógeno, OR^6 , NR^7R^8 , arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido; donde R^6 , R^7 y R^8 tienen los valores definidos precedentemente en la primera realización. 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, $-C_1-C_8$ 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. Por ejemplo, A puede ser $-C(O)-O-R_1$, donde R_1 es $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo o $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo sustituido; y G puede ser $-NHSO_2-R_3$, donde R_3 se selecciona entre $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo o $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo sustituido. En otro caso, A puede ser $-C(O)-NH-R_1$, donde R_1 es $-C_1-C_8$ alquilo o $-C_1-C_8$ alquilo sustituido; y G puede ser $-NHSO_2-R_3$, donde R_3 se selecciona entre $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo o $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo sustituido. En algunos casos, X

y Y, tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos,



forman sustituido o sin sustituir , y Z puede ser hidrógeno o C₁-C₆alquilo.

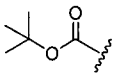
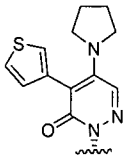
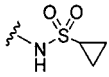
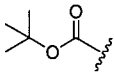
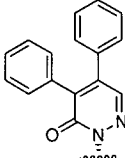
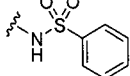
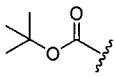
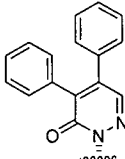
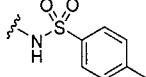
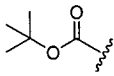
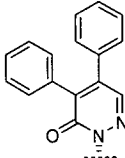
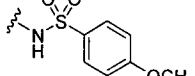
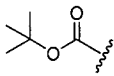
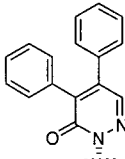
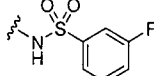
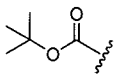
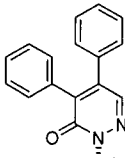
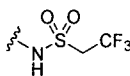
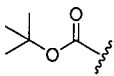
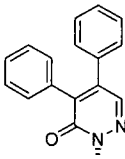
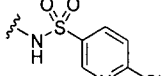
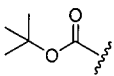
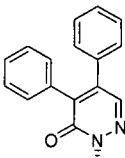
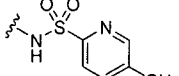
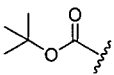
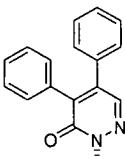
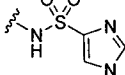
Los compuestos representativos de la invención incluyen, pero sin carácter taxativo, los siguientes compuestos (tabla 1) según la Fórmula III:

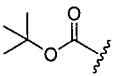
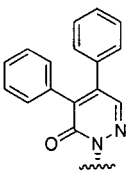
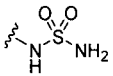
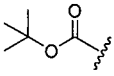
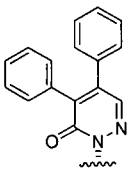
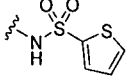
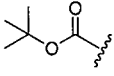
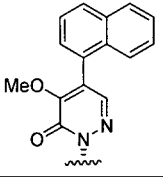
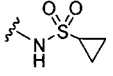
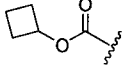
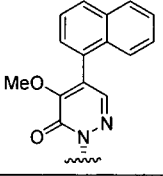
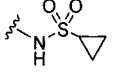
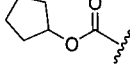
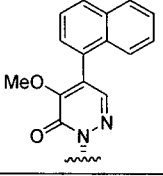
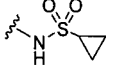
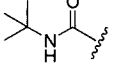
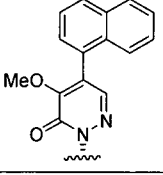
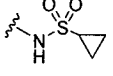
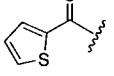
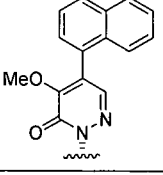
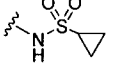
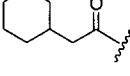
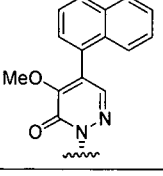
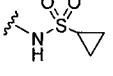
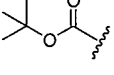
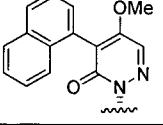
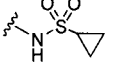


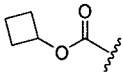
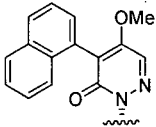
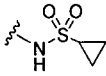
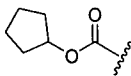
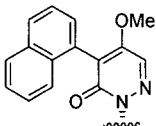
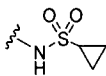
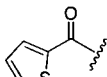
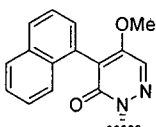
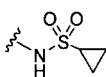
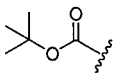
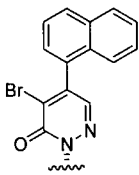
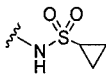
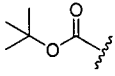
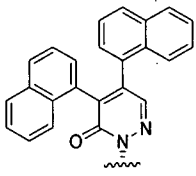
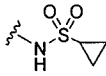
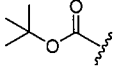
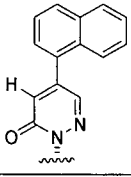
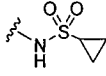
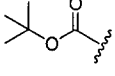
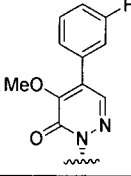
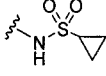
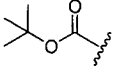
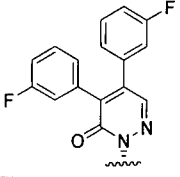
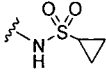
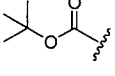
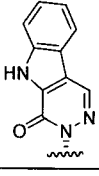
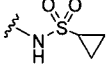
(III)

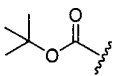
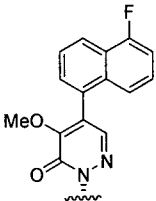
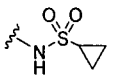
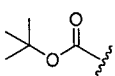
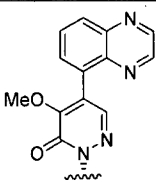
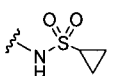
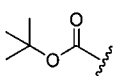
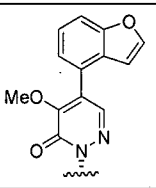
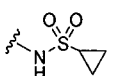
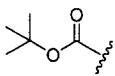
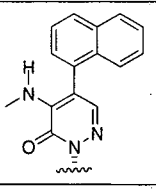
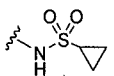
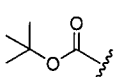
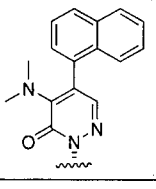
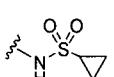
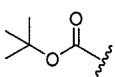
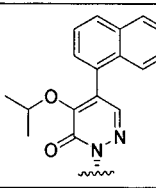
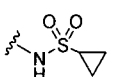
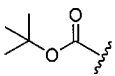
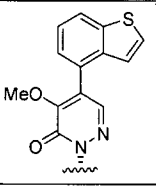
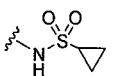
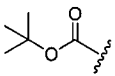
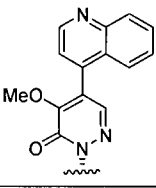
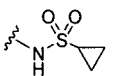
Tabla 1

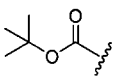
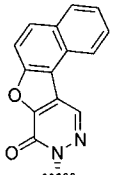
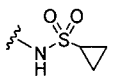
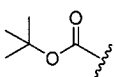
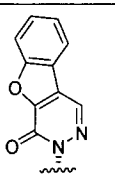
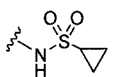
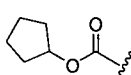
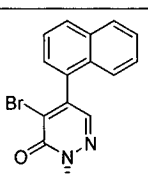
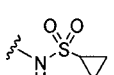
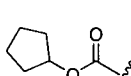
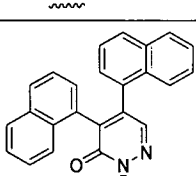
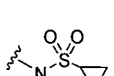
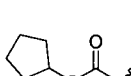
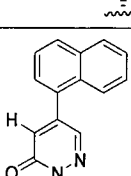
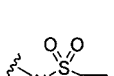
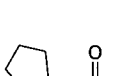
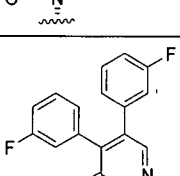
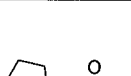
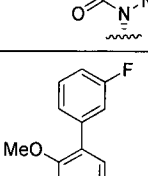
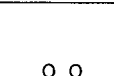
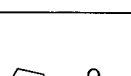
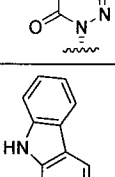
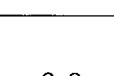
Ejemplo #	A	Q	G
16			
17			
18			

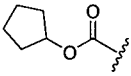
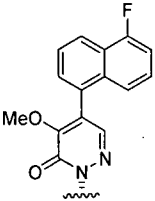
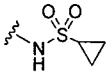
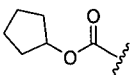
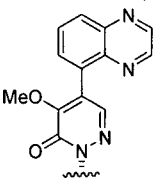
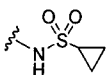
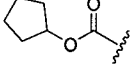
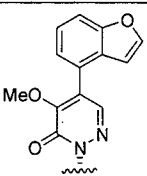
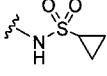
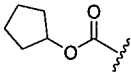
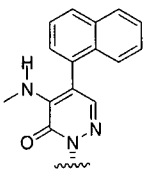
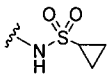
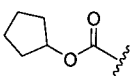
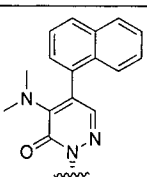
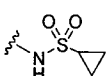
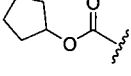
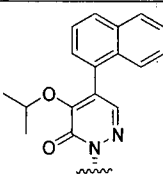
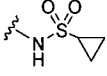
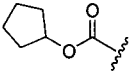
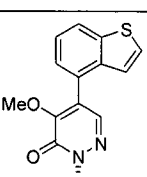
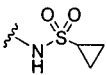
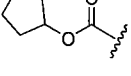
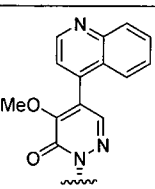
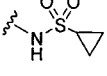
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			

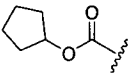
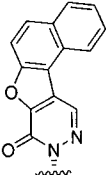
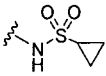
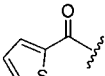
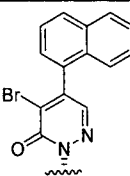
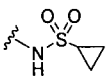
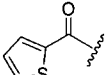
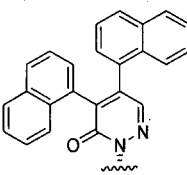
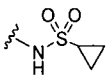
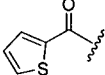
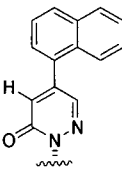
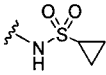
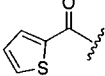
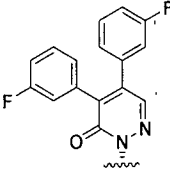
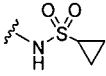
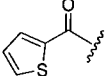
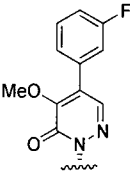
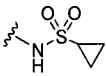
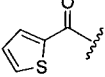
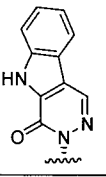
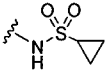
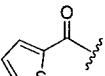
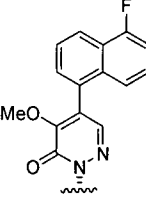
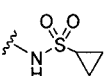
28			
29			
30			
31			
32			
33			
34			
35			
36			

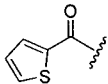
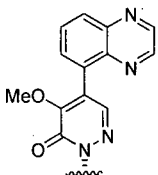
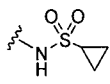
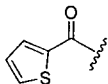
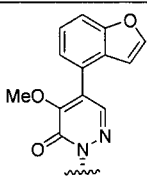
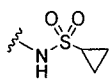
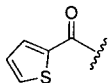
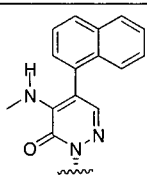
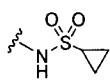
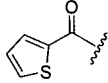
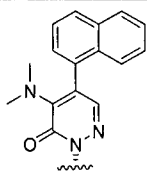
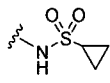
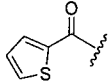
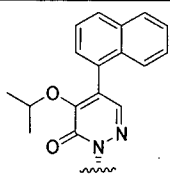
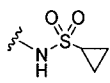
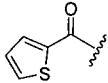
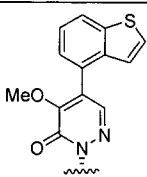
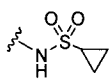
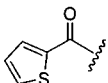
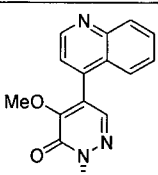
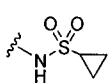
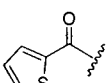
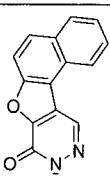
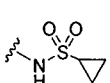
37			
38			
39			
40			
41			
42			
43			
44			
45			

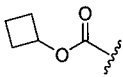
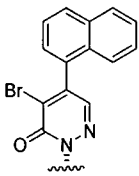
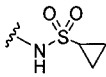
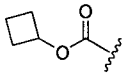
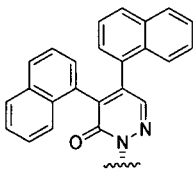
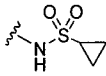
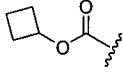
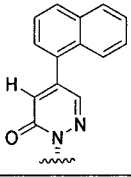
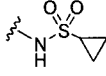
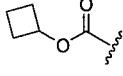
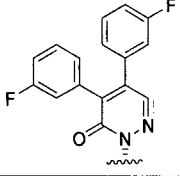
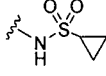
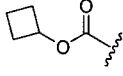
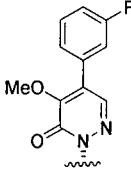
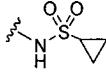
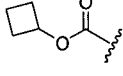
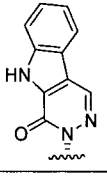
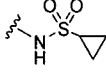
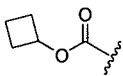
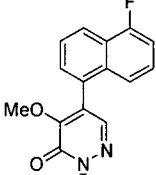
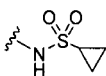
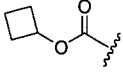
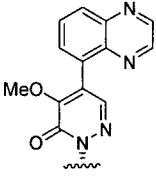
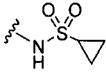
46			
47			
48			
49			
50			
51			
52			
53			

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			
95			
96			
97			
98			
99			
100			

En una realización, 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.

Otra realización de la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden cualquier compuesto individual descrito en la presente, o una sal, éster o pro-droga del mismo aceptable para su uso farmacéutico, con un vehículo o excipiente aceptable para uso farmacéutico.

Aún otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una combinación de dos o más compuestos descritos en la presente, o una sal, éster o pro-droga de los mismos aceptables para su uso farmacéutico, con un vehículo o excipiente aceptable para uso farmacéutico.

En otra realización, 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 conjugado), ribavirina, amantadina, Para consultar otros detalles, véanse S. Tan 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 otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener además otros inhibidores de proteasa de VHC.

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 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 en términos terapéuticos o 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. Los métodos pueden incluir además la administración de un agente terapéutico adicional, en donde se incluye otro agente antiviral u otro agente anti-VHC, tal como los descritos precedentemente. El agente adicional se puede co-administrar, administrar al mismo tiempo o administrar en forma consecutiva con un compuesto (una sal aceptable para uso farmacéutico, éster o prodroga del mismo) o composición farmacéutica de la presente invención. Los métodos de la presente también pueden incluir el paso de determinar que el sujeto necesita tratamiento contra una infección de hepatitis C. La identificación puede ser por medios subjetivos (por ejemplo, determinación por un profesional de la salud) u objetivos (por ejemplo, pruebas de diagnóstico).

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 de los compuestos o composiciones farmacéuticas 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 presentan 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 amplio.

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, pero sin carácter taxativo, los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *ter*-butilo, neopentilo, *n*-hexilo,; y entre los ejemplos de radicales alquilo C₁-C₁₂ se incluye, pero sin carácter taxativo, los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *ter*-butilo, neopentilo, *n*-hexilo, heptilo, octilo,.

Los términos "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.

Los términos " C_2-C_6 alquenilo," o " C_2-C_8 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 alquinilo representativos se incluye, pero sin carácter taxativo, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1-butenilo, heptinilo, octinilo y similares.

El término " C_3-C_8 -cicloalquilo", o " C_3-C_{12} -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 C_3-C_8 cicloalquilo se incluye, pero sin carácter taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilo y ciclooctilo; y entre los ejemplos de cicloalquilo C_3-C_{12} se incluye, pero sin carácter taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo [2.2.1] heptilo, y biciclo [2.2.2] octilo.

El término " C_3-C_8 -cicloalquilo", o " C_3-C_{12} -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 C_3 - C_8 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 tetrahydrofurilo.

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. 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 "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 e iodo.

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 olefinicos, 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 S. M. Berge, *et al.* describen sales aceptables para su uso farmacéutico en detalle 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, bencensulfonato, 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 a 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 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 benciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, metoxicarbonilo, terbutoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 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 $-C(O)CH_3$), benzoílo (Bz o $-C(O)C_6H_5$), y trimetilsililo (TMS o $-Si(CH_3)_3$).

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 alquenilo 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 zwiteriónicas, 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 Delivery 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, "Hydrolysis 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 alto rendimiento, 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 algínico; 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 monostearato, 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.

Se pueden requerir dosis mayores o menores que aquellas que se mencionan anteriormente. Las dosis específicas y regímenes de tratamiento para cualquier paciente en particular dependerán de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico que se emplea, la edad, el peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de drogas, la severidad y el curso de la enfermedad, condición o síntomas, la disposición del paciente a la enfermedad, condición o síntomas, y el juicio del médico que realiza el tratamiento.

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; espermatozoides 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. Sin embargo el sujeto podría requerir un tratamiento intermitente a largo plazo en caso de recurrencia de los síntomas de la enfermedad. Un método adicional de la presente invención es el tratamiento de las muestras biológicas con una cantidad inhibidora de un compuesto de la presente invención en cantidades tales y durante un tiempo tal como sea necesario para inhibir la replicación viral y/o reducir la carga viral. El término “cantidad inhibidora” significa una cantidad suficiente para inhibir la replicación viral y/o disminuir la carga viral de hepatitis

C en una muestra biológica. 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; espermatozoides 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.

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 utilizan en las descripciones de los esquemas y los ejemplos que siguen son:

- aq. para acuosa;
- 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 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;
DIBAL-H para hidruro de diisobutilaluminio;
DIEA para diisopropil etilamina;
DME para etilenglicol dimetil éter;
DMEM para Medio Eagle Modificado de Dulbecco;
EDANS para ácido 5-(2-Amino-etilamino)-naftaleno-1-sulfónico;
EDCI o EDC;
DMF para *N,N*-dimetil formamida;
ESI para ionización por electrospray;
Et para etilo;
Para clorhidrato de 1-(3-dietilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;
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);
PyBrOP para hexafluorofosfato de bromo-tri-pirrolidino-fosfonio;
RCM para metátesis de cierre de anillos;
RT para temperatura ambiente;

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

HPLC para cromatografía líquida de alto rendimiento;

Ph para fenilo;

Me para metilo;

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;

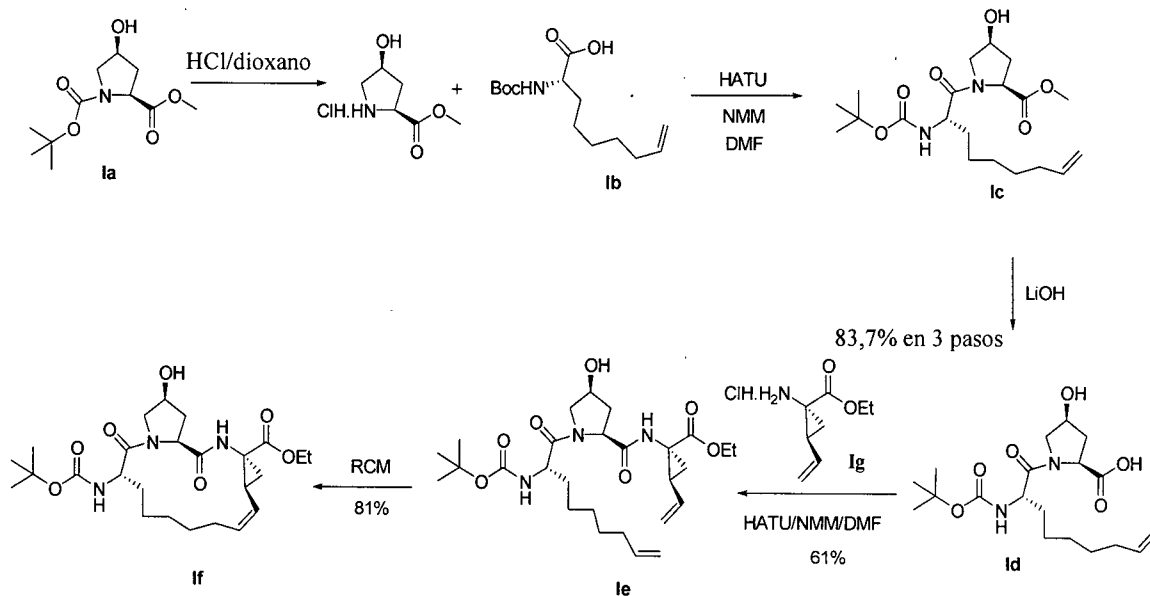
PPh₃ para trifenilfosfina;

*t*BOC o Boc para *ter*-butiloxi carbonilo.

MÉTODOS DE SÍNTESIS

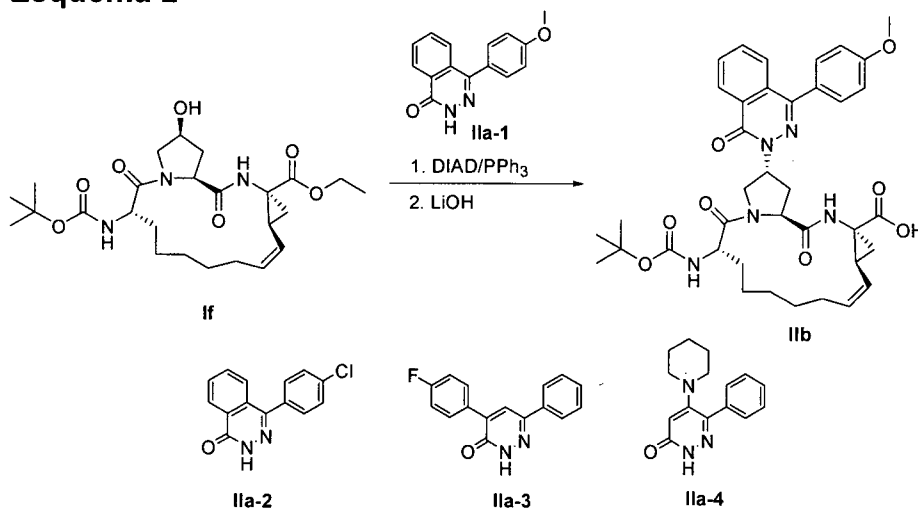
Los compuestos y procesos de la presente invención se comprenderán mejor en conexión con los siguientes esquemas de síntesis que ilustran los métodos mediante los cuales se pueden preparar los compuestos de la invención.

Esquema 1



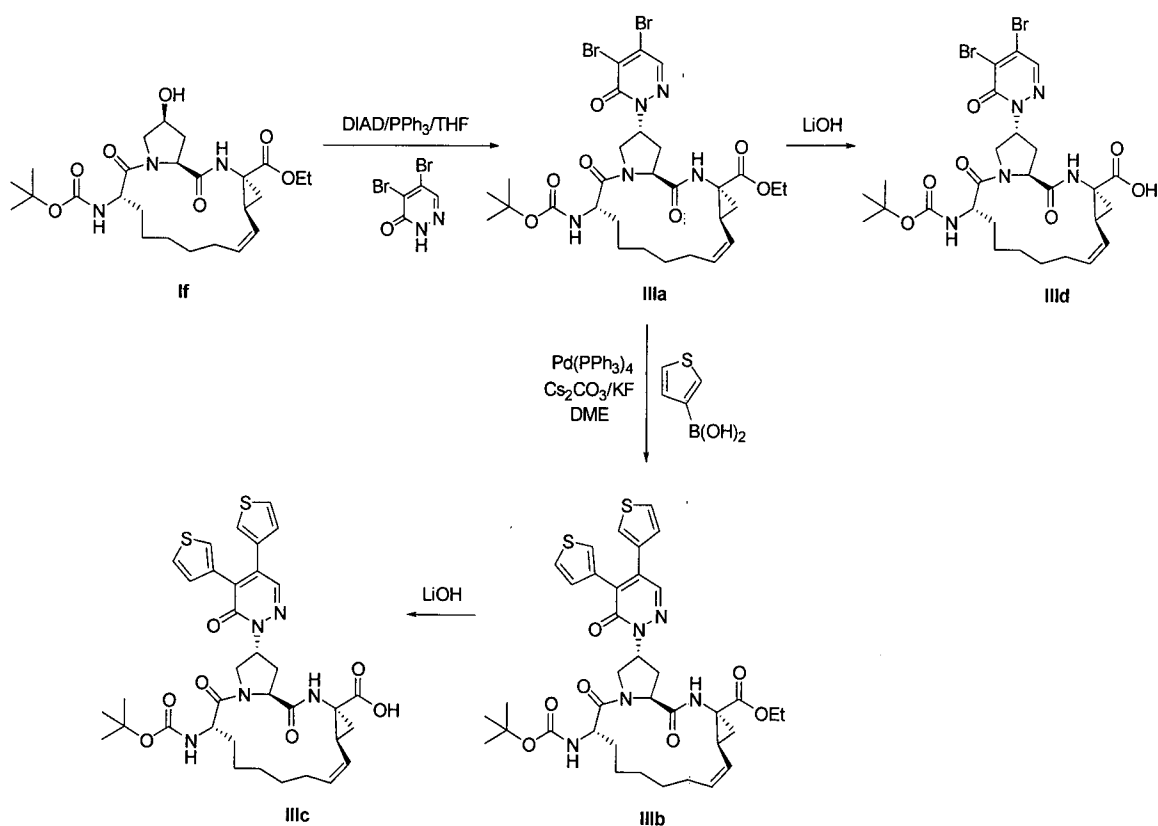
Todos los análogos de piridazinona se prepararon a partir del intermediario común **If**. La síntesis de compuesto si se resume en el Esquema 1. La Boc-hidroxiprolina **Ia** que se puede obtener comercialmente se desprotegió con HCl (4M) en dioxano, luego se siguió acoplando con ácido **Ib** usando HATU para dar el intermediario **Ic**. La hidrólisis de **Ic** con LiOH seguida de otro acoplamiento de péptido con ciclopropil amina **Ig** dio el tri-péptido **Ie**. Finalmente, la metátesis de cierre de anillos con catalizador de 1ª generación de Hoveyda-Grubbs dio el intermediario clave deseado **If**.

Esquema 2

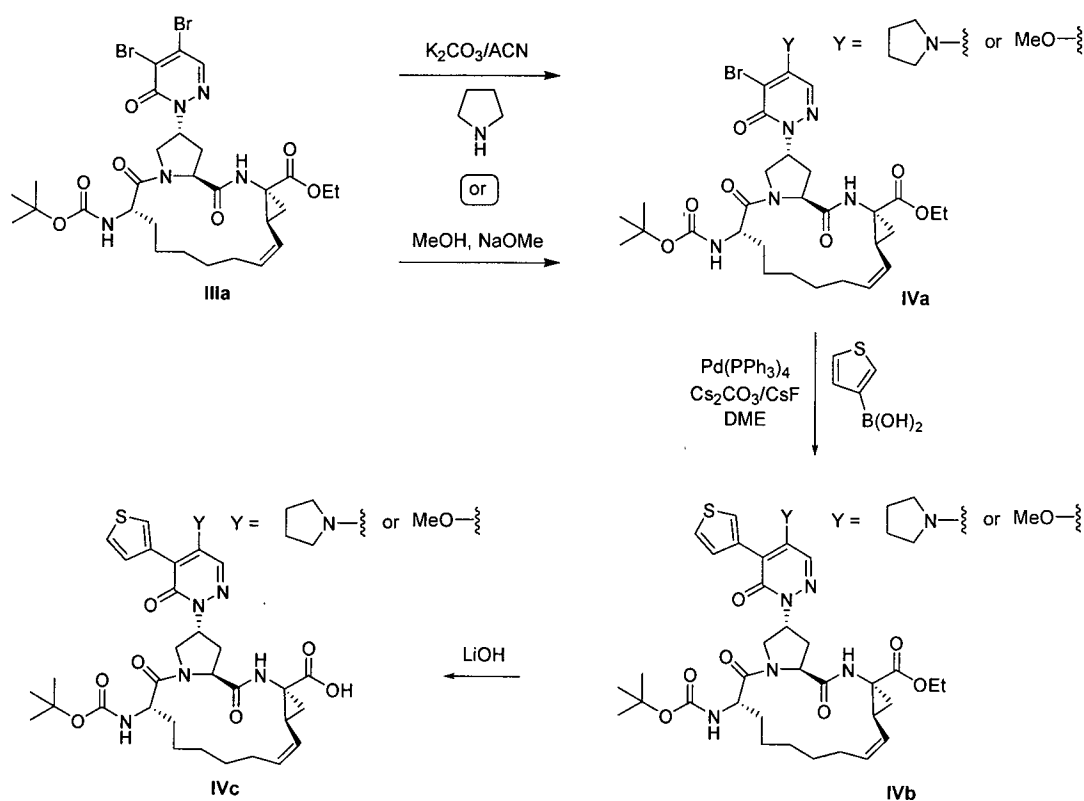


Los análogos de piridazinona derivados de ácido carboxílico que se utilizan en la presente invención se prepararon siguiendo varias rutas de síntesis diferentes. El método más simple, que se muestra en el Esquema 2, consistió en condensar las piridazinonas de origen comercial (**IIa-1 – IIa-4**) con el intermediario clave si usando condiciones de Mitsunobu seguido de hidrólisis con LiOH . Para detalles adicionales sobre la reacción de Mitsunobu véase O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1-28; D. L. Hughes, *Org. React.* **29**, 1-162 (1983); D. L. Hughes, *Organic Preparations and Procedures Int.* **28**, 127-164 (1996); y J. A. Dodge, S. A. Jones, *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1**, 273-283 (1997).

Esquema 3

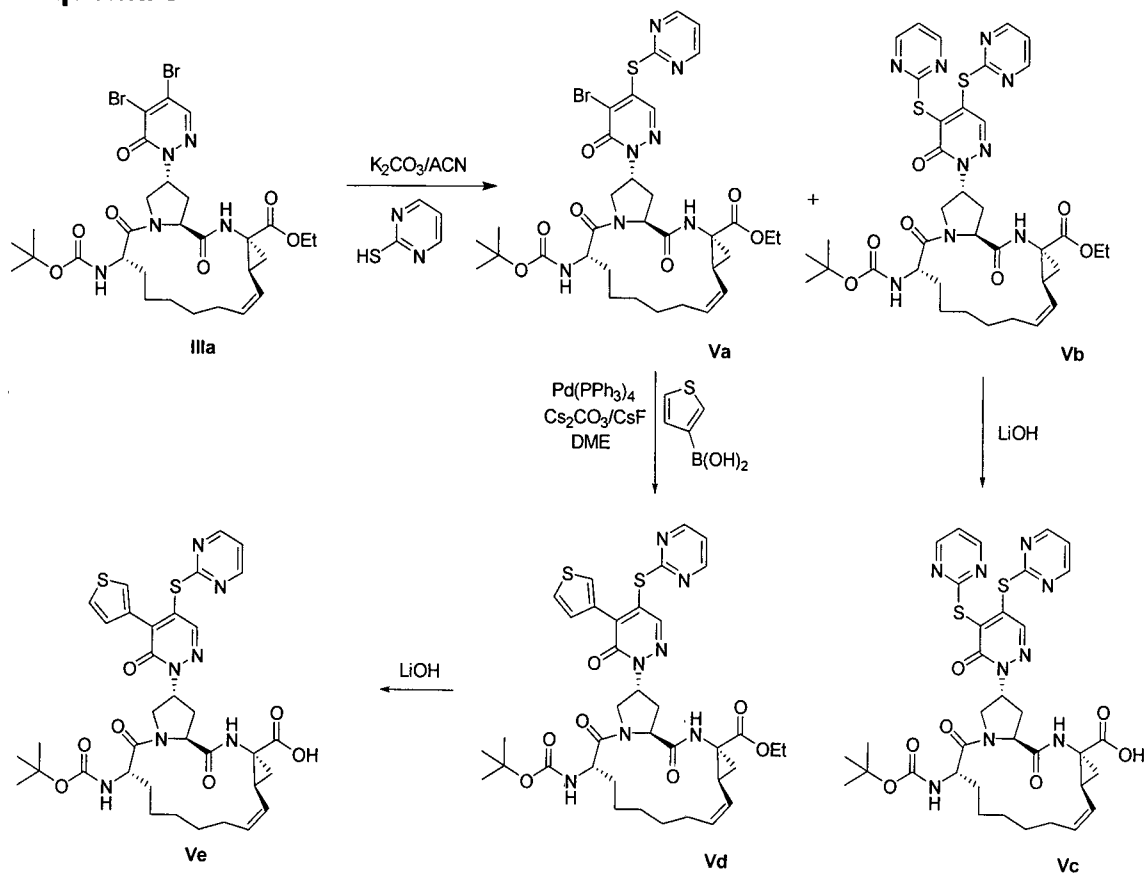


El segundo método para preparar los análogos de piridazinona de la presente invención consistió en manipular sintéticamente el intermediario di-bromado **IIIa** (Esquema 3). El acoplamiento estándar de Mitsunobu de la 4,5-dibromopiridazinona que se puede obtener comercialmente con el hidroxilo si dio el macrociclo **IIIa** deseado. El acoplamiento de **IIIa** con un exceso de ácido bórico (por ejemplo ácido 3-tiofeno bórico), carbonato de cesio y fluoruro de potasio dio el di-tiofeno **IIIb**. La hidrólisis de los compuestos **IIIa** y **IIIb** con LiOH dio los análogos deseados **IIIc** y **IIIc** respectivamente. Se utilizó una variedad de ácidos bóricos de una manera similar para dar un conjunto de piridazinonil macrociclos di-sustituidos.



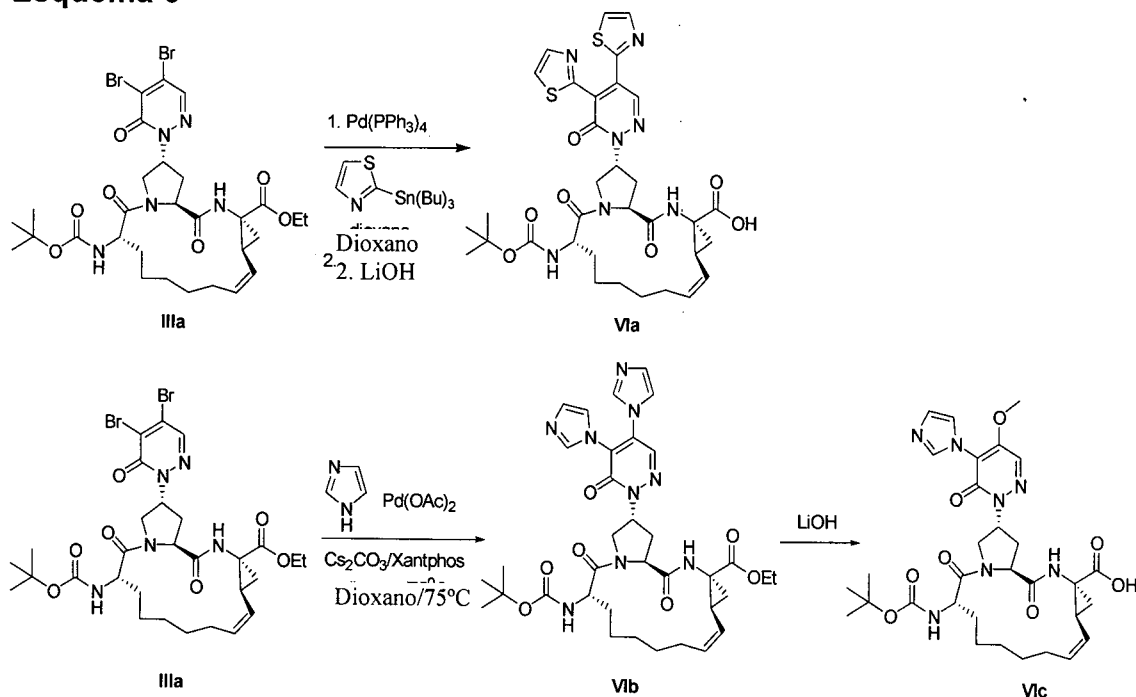
La diferenciación de los bromuros sobre el macrocíclico **IIIa** se consiguió por adición de Michael. Según se muestra en el Esquema 4, se agregaron pirrolidina o metóxido de origen comercial al di-bromuro **IIIa** para dar el compuesto **IVa** típicamente con un rendimiento mejor del 85%. Luego se puede someter la unidad bromuro en α al carbonilo a un acoplamiento de Suzuki con una variedad de ácidos bóricos (por ejemplo, ácido 3-tiofeno bórico) para producir el intermediario **IVb**, que se siguió tratando con LiOH para dar el análogo **IVc**. Para detalles adicionales concernientes la reacción de acoplamiento de Suzuki véase A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **63**, 419-422 (1991) y A. R. Martin, Y. Yang, *Acta Chem. Scand.* **47**, 221-230 (1993).

Esquema 5



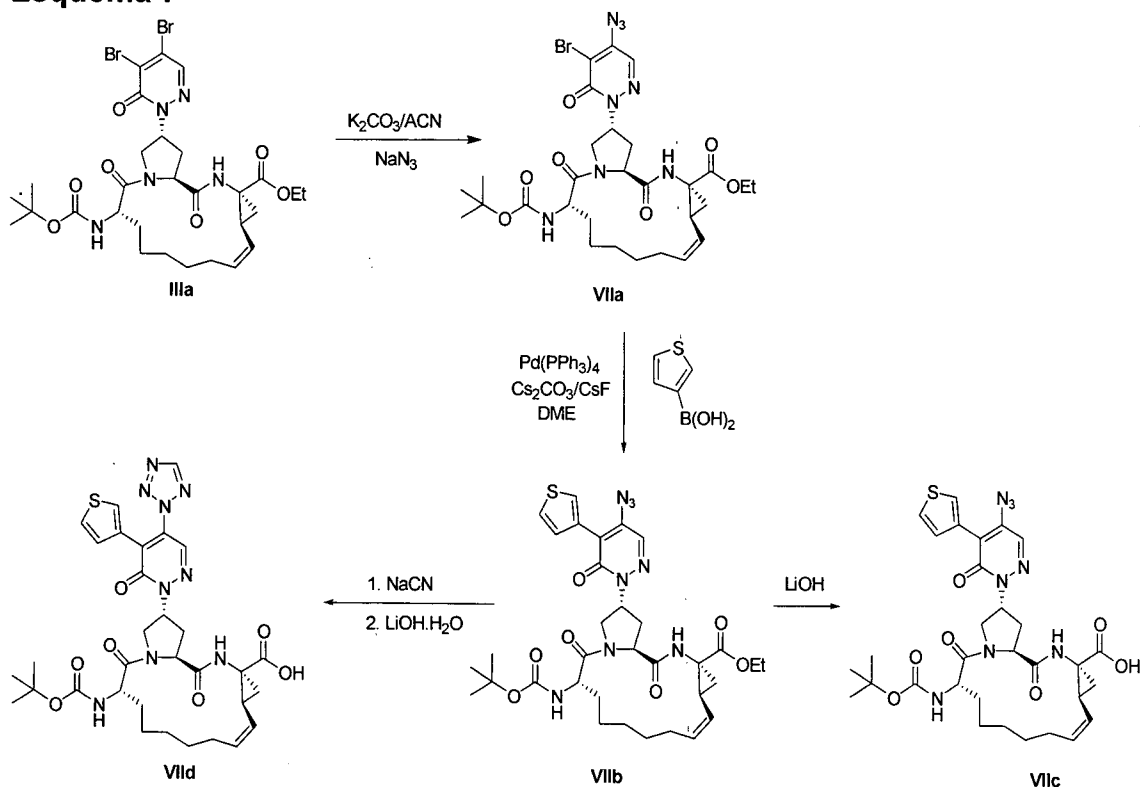
Aunque la amina secundaria y los nucleófilos alcóxido dieron exclusivamente adición del tipo de Michael sobre macrociclo **IIIa**, los nucleófilos que contenían azufre no mostraron la misma selectividad (Esquema 5). Usando un equivalente de un nucleófilo que contenía azufre, se observó tanto mono- como bis-sustitución. La posibilidad de separar los compuestos **Va**, **Vb** y la materia prima **IIIa** por cromatografía rápida en columna permitió seguir realizando el acoplamiento de Suzuki del **Va** mono-alquilado con una variedad de ácidos bóricos (por ejemplo, ácido 3-tiofeno bórico), seguido de hidrólisis de **Vd** con LiOH para dar el análogo **Ve**. El producto di-alquilado **Vb** se hidrolizó también con LiOH para producir el análogo **Vc**.

Esquema 6



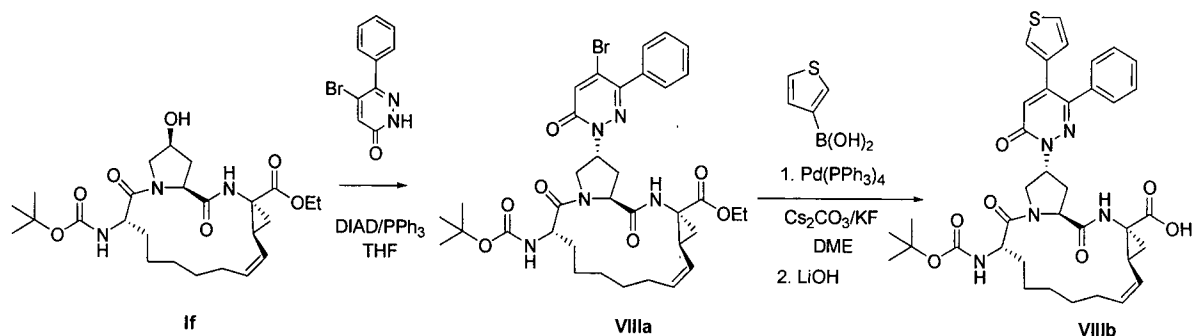
Con solo un número limitado de ácidos bóricos disponibles para el acoplamiento de Suzuki, también se exploraron otros métodos de acoplamiento tales como el acoplamiento de Stille y la N-arilación usando química de Buchwald (Esquema 6). El acoplamiento del intermediario **IIIa** con 2-estanniltiazol con condiciones estándar de Stille seguido de hidrólisis dio el análogo **VIa**. Al igual que para la N-arilación, el acoplamiento de imidazol al dibromuro 6 procedió suavemente. Desafortunadamente, la hidrólisis con LiOH dio como resultado el desplazamiento de una de las unidades imidazol con un grupo metoxi para dar **VIc**. Para detalles adicionales concernientes a las reacciones de acoplamiento de Stille véase J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed.* **25**, 508-524 (1986); M. Pereyre *et al.*, *Tin in Organic Synthesis* (Butterworths, Boston, 1987) pp 185-207 *cita.*, y T. N. Mitchell, *Synthesis* **1992**, 803-815. Para detalles adicionales sobre la reacción de Buchwald véase J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **37**, 2046-2067 (1998).

Esquema 7



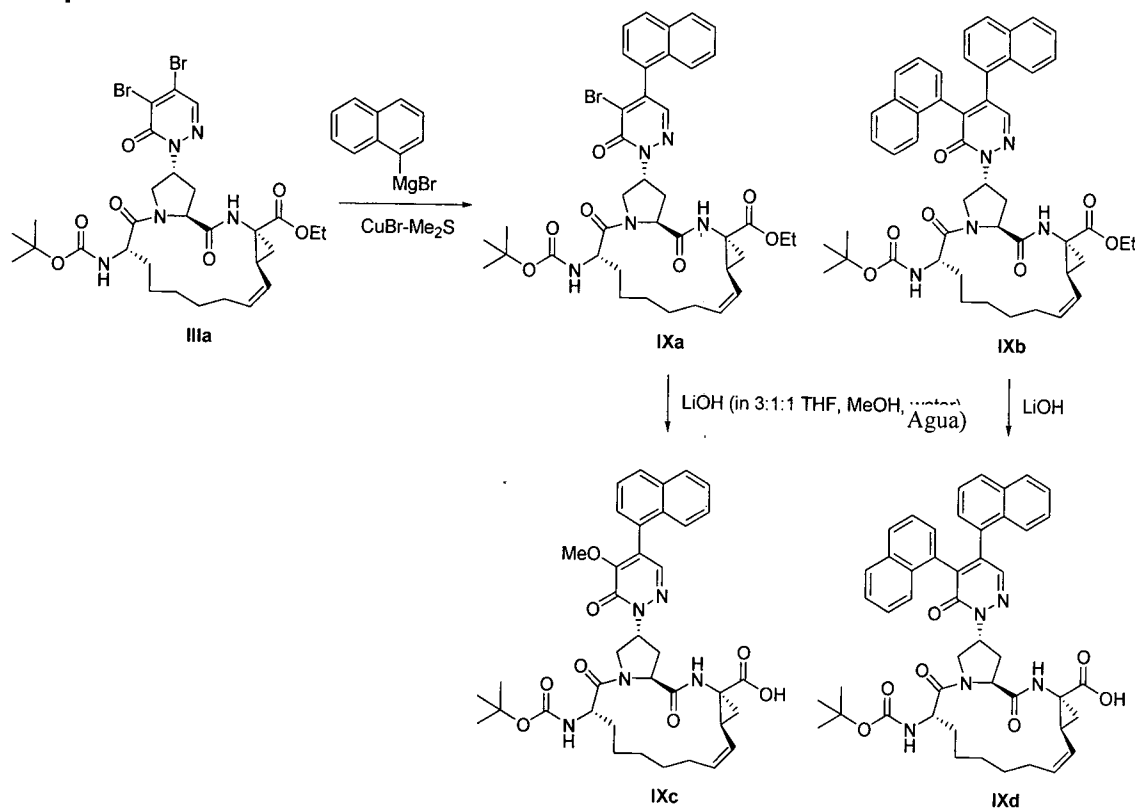
Otro método para la generación de los análogos de piridazinona del título se resume en el Esquema 7. La adición de Michael con azida de sodio dio el compuesto mono-acoplado **VIIa**. El acoplamiento de Suzuki adicional con diversos ácidos bóricos (por ejemplo, ácido 3-tiofeno bórico) produjo la azida **VIIb**. El compuesto **VIIb** se hidrolizó para dar el análogo **VIIc**. Además, la unidad azida del compuesto **VIIb** se siguió convirtiendo a un tetrazol en condiciones estándar usando cianuro de sodio. La hidrólisis subsiguiente dio el análogo **VIId**.

Esquema 8



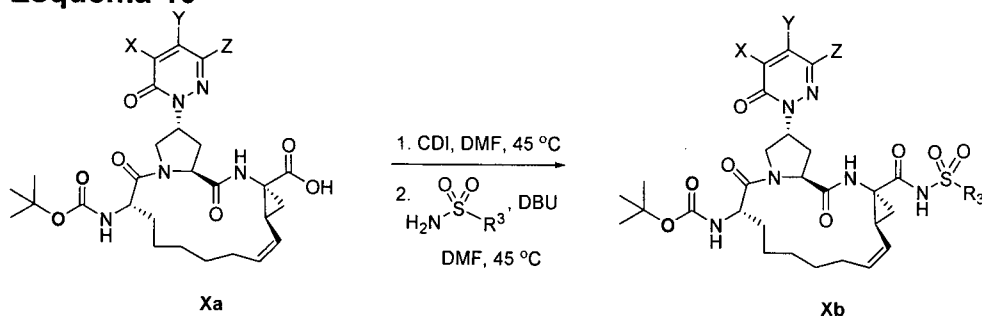
La síntesis del macrociclo 5,6 piridazinonilo **VIIIb** se resume en el Esquema 8. La 5-bromo-6-fenil-2H-piridazin-3-ona que se puede obtener comercialmente se condensa con el intermediario clave si usando condiciones de Mitsunobu para dar el compuesto **VIIIa**. El producto **VIIIa** se siguió sometiendo a las condiciones de acoplamiento de Suzuki con ácido 3-tiéfeno bórico, y luego se hidrolizó para dar el análogo deseado **VIIIb**.

Esquema 9



Según se muestra en el Esquema 9, también se podrían incorporar nucleófilos derivados de carbono al esqueleto de bis-bromuro de **IIIa**. Por ejemplo, bromuro de 1-naftilmagnesio en presencia de complejo bromuro de cobre-sulfuro de dimetilo generó los productos tanto de mono- como de bis-sustitución, **IXa** y **IXb**, respectivamente. Cuando se sometieron a condiciones de hidrólisis (usando metanol como co-solvente), se generaron los ácidos **IXc** y **IXd**.

Esquema 10



Las sulfonamidas **Xb** se prepararon a partir de los ácidos correspondientes **Xa** sometiendo el 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 $\text{R}^3\text{-S(O)}_2\text{-NH}_2$ (o $\text{R}^4\text{R}^5\text{-S(O)}_2\text{-NH}_2$) en presencia de base (donde X, Y, Z y R_3 son según se definió anteriormente).

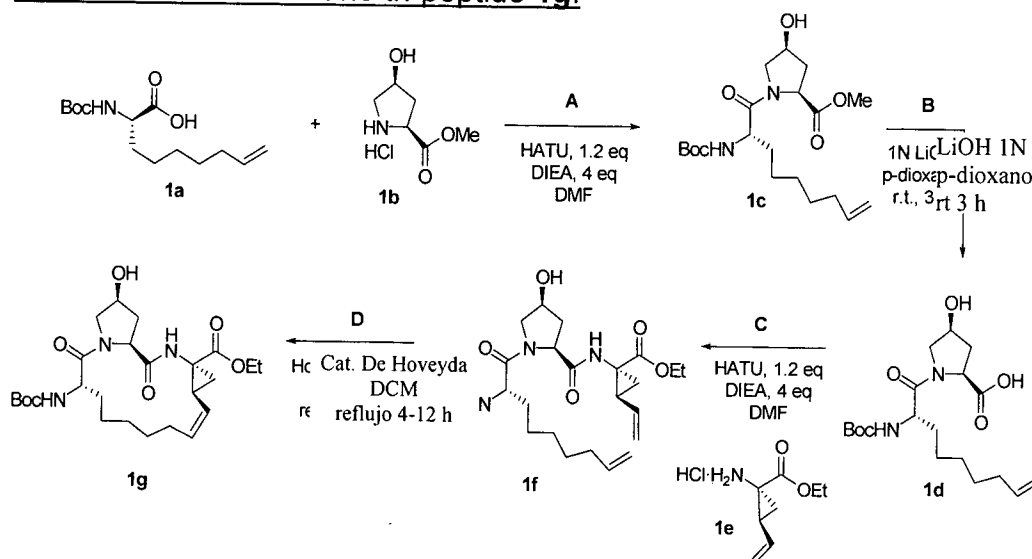
Todas las referencias que se citan aquí, ya sea en forma impresa, electrónica, medios de almacenamiento para leer con computadora u otra, se incorporan expresamente como referencia en su totalidad, incluyendo pero no de manera taxativa, resúmenes, artículos, publicaciones periódicas, publicaciones, textos, tratados, sitios en la red Internet, bases de datos, patentes, y publicaciones de patentes.

EJEMPLOS

Los compuestos y procesos de la presente invención se comprenderán mejor en conexión con los siguientes ejemplos (los números de ejemplo están correlacionados con los números dentro de la tabla 1), 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 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.

Síntesis del intermediario tri-péptido **1g**:



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 que se puede obtener comercialmente **1b** (1,09g, 6 mmol) en 15 ml DMF, se le agregaron DIEA (4 ml,

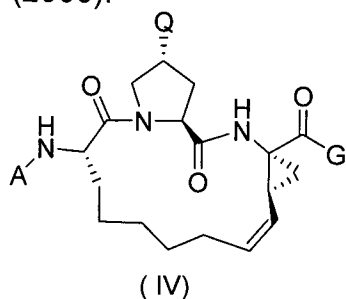
4eq.) y HATU (4g, 2eq). El acoplamiento se llevó a cabo a 0°C durante un período de 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de EtOAc, y se lavó directamente con ácido cítrico al 5% (2x 20 ml), agua (2x 20 ml), NaHCO₃ 1M (4x 20 ml) y salmuera (2x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y luego se concentró al vacío, 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, M+Na⁺).

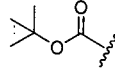
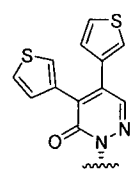
1B. El dipéptido **1c** (1,91g) se disolvió en 15 ml de dioxano y 15 ml de solución acuosa de LiOH 1 N, y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se acidificó con ácido cítrico al 5% y se extrajo con 100 ml de EtOAc. Luego se lavó la porción orgánica con agua (2x 20 ml), NaHCO₃ 1M (2x 20 ml) y salmuera (2x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y luego se concentró al vacío, para dar el compuesto ácido carboxílico libre **1d** (1,79g, 97%), que se utilizó directamente 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 se lavó con ácido cítrico al 5% (2x 20 ml), agua (2x 20 ml), NaHCO₃ 1M (4x 20 ml), y salmuera (2x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice usando elución con un gradiente de hexanos:EtOAc (5:1→3:1→1:1→1:2→1:5). El tripéptido lineal **1f** se aisló como un aceite (1,59g, 65,4%) y se identificó por HPLC

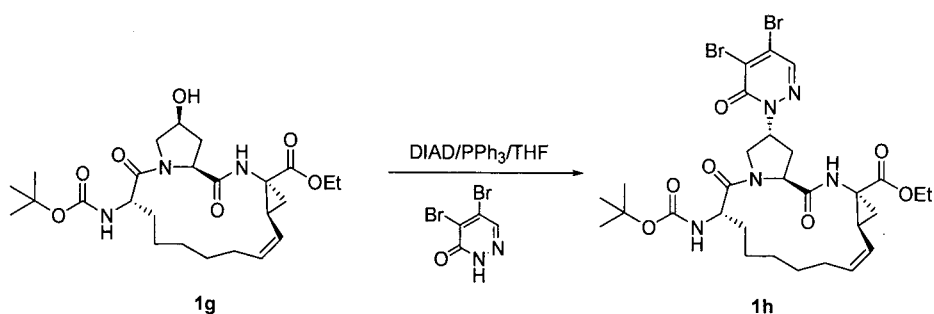
(Tiempo de retención = 11,43 min) y espectrometría de masas (encontrado 544,84, $M+Na^+$).

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 elución con un gradiente de hexanos:EtOAc (9:1→5:1→3:1→1:1→1:2→1:5). El precursor péptido cíclico **1g** se aisló como un polvo blanco (1,24g, 87%), y 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 péptido cíclico **1g**, véase WO 00/059929 (2000).



Ejemplo 1: Compuesto de fórmula IV, donde A = , Q = , G = OH.

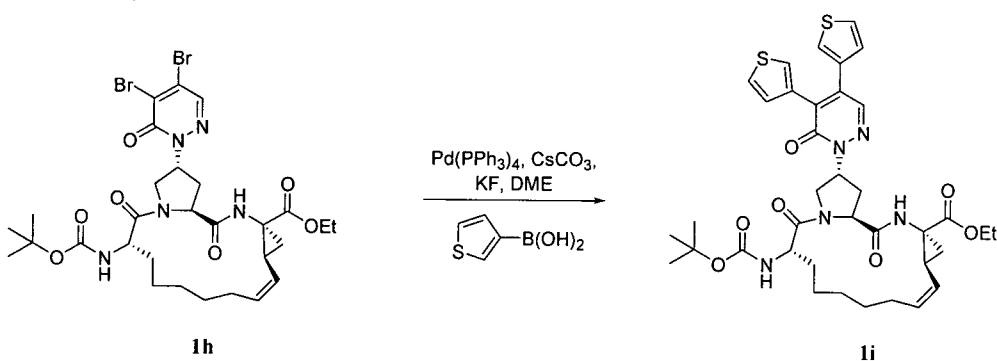
PASO 1E (continuando desde macrociclo **1g**, ver lo anterior)



A una mezcla del compuesto macrocíclico **1g** (185 mg, 0,38 mmol), 4,5-dibromo-2H-piridazin-3-ona (95 mg, 0,38 mmol) y trifenilfosfina (197 mg, 0,75 mmol) en THF (5 ml) se le agrega DIAD (148 μ L, 0,75 mmol) gota a gota a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 15 min., la solución se calentó hasta la temperatura ambiente y se siguió agitando durante 16 horas. Luego se concentró la mezcla al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo-hexano al 40% para dar 235 mg (86%) del compuesto **1h**.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,8 (s, 1H), 7,1 (brs, 1H), 5,5 (m, 2H), 5,2 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 4,4 (brt, 1H), 4,0-4,2 (m, 4H), 2,9 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 1,8-2,3 (m, 5H), 1,4 (s, 9H), 1,2 (t, 3H). Espectrometría de masas (ESI) m/z = 730,6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Paso 1F.

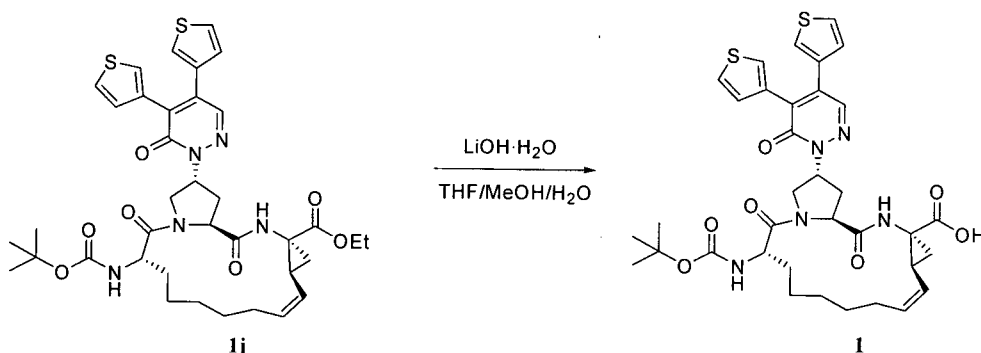


Se puso una mezcla de compuesto **1h** (40 mg, 0,055 mmol), ácido 3-tiofeno bórico (35mg, 0,28 mmol), carbonato de cesio (71 mg, 0,22 mmol),

fluoruro de potasio como monohidrato (41 mg, 0,44 mmol) en un balón y se enjuagó dos veces con nitrógeno. A esta mezcla se le agregó DME y la solución que se obtuvo como resultado se enjuagó nuevamente con nitrógeno antes de agregar paladio tetrakis(trifenilfosfina) (7 mg, 10 % en moles). Después de enjuagar otras dos veces con nitrógeno, la mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. Luego se enfrió la mezcla y luego se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas de EtOAc combinadas se lavaron una vez con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc-hexano al 20-40% para dar el compuesto **1i** como una película transparente (24 mg, 60%).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,9 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 5,7 (m, 1H), 5,5 (m, 1H), 5,4 (brd, 1H), 5,2 (t, 1H), 5,0 (m, 1H), 4,6 (brt, 1H), 4,0-4,2 (m, 4H), 2,9 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,0-2,3 (m, 5H), 1,4 (s, 9H), 1,2 (t, 3H). Espectrometría de masas (ESI) m/z = 758,63 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

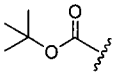
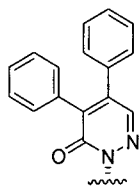
Paso 1G.



A una solución de compuesto **1i** (24 mg, 0,033 mmol) en THF/MeOH/ H_2O (2/1/0,5 ml) se le agregó hidróxido de litio (14 mg, 0,33 mmol). Después de agitar durante 16 horas a la temperatura ambiente, la mezcla se

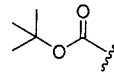
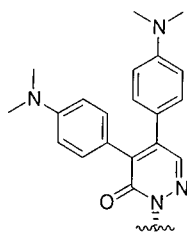
acidificó hasta pH 4 con ácido cítrico y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron una vez con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con metanol-cloroformo al 5-10% para dar el compuesto del título **1** (13 mg, 56%).

MS (ESI) $m/z = 708,3$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 2: Compuesto de fórmula IV, donde A = , Q = , G = OH.

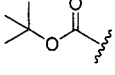
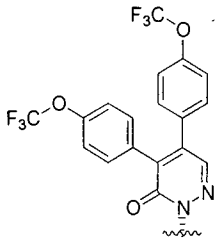
El compuesto del título se preparó por un doble acoplamiento de Suzuki con ácido fenilbórico y compuesto **1h** de acuerdo con el procedimiento que se estableció en el paso **1F**, seguido de la hidrólisis del éster etílico por el método descrito en el paso **1G**.

MS (ESI) $m/z = 697,1$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 3: Compuesto de fórmula IV, donde A = , Q = , G = OH.

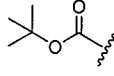
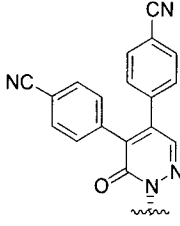
El compuesto del título se preparó por un doble acoplamiento de Suzuki con ácido 4-(N,N-dimetilamino)fenil bórico y compuesto **1h** de acuerdo con el procedimiento que se estableció en el paso **1F**, seguido de la hidrólisis del éster etílico por el método descrito en el paso **1G**.

MS (ESI) $m/z = 783,2$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 4: Compuesto de fórmula IV, donde A = , Q = , G = OH.

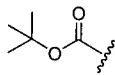
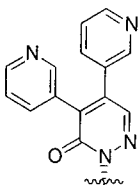
El compuesto del título se preparó por un doble acoplamiento de Suzuki con ácido 4-(trifluorometoxi)fenil bórico y compuesto **1h** de acuerdo con el procedimiento que se estableció en el paso **1F**, seguido de la hidrólisis del éster etílico por el método descrito en el paso **1G**.

MS (ESI) m/z = 865,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 5: Compuesto de fórmula IV, donde A = , Q = , G = OH.

El compuesto del título se preparó por un doble acoplamiento de Suzuki con ácido 4-cianofenil bórico y compuesto **1h** de acuerdo con el procedimiento que se estableció en el paso **1F**, seguido de la hidrólisis del éster etílico por el método descrito en el paso **1G**.

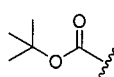
MS (ESI) m/z = 746,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 6: Compuesto de fórmula IV, donde A = , Q = , G = OH.

El compuesto del título se preparó por un doble acoplamiento de Suzuki con ácido 3-piridil bórico y compuesto **1h** de acuerdo con el procedimiento que

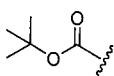
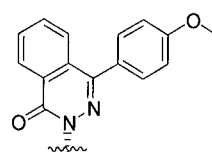
se estableció en el paso **1F**, seguido de la hidrólisis del éster etílico por el método descrito en el paso **1G**.

MS (ESI) $m/z = 698,3$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 7: Compuesto de fórmula IV, donde A = , Q = , G = OH.

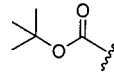
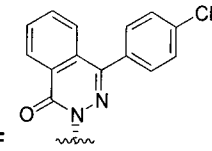
El compuesto del título se preparó por hidrólisis del éster etílico en compuesto **1h** por el método descrito en el paso **1G**.

MS (ESI) $m/z = 652,2, 654,2$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 8: Compuesto de fórmula IV, donde A = , Q = , G = OH.

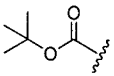
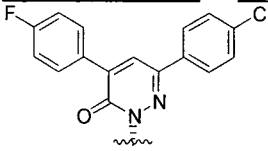
El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones de Mitsunobu que se establecen en el paso **1E** con 4-(4-metoxi-fenil)-2H-ftalazin-1-ona de origen comercial, y subsiguiente hidrólisis del éster etílico siguiendo el procedimiento que se estableció en el paso **1G**.

MS (ESI) $m/z = 700,1$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 9: Compuesto de fórmula IV, donde A = , Q = , G = OH.

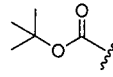
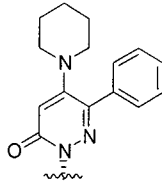
El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones de Mitsunobu que se establecen en el paso **1E** con 4-(4-cloro-fenil)-2H-ftalazin-1-ona de origen comercial, y subsiguiente hidrólisis del éster etílico siguiendo el procedimiento que se estableció en el paso **1G**.

MS (ESI) $m/z = 704,2$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 10: Compuesto de fórmula IV, donde $A =$ , $Q =$ , $G = OH$.

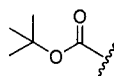
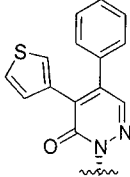
El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones de Mitsunobu que se establecen en el paso **1E** con 6-(4-cloro-fenil)-4-(4-fluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona de origen comercial, y subsiguiente hidrólisis del éster etílico siguiendo el procedimiento que se estableció en el paso **1G**.

MS (ESI) $m/z = 714,4 (M+H)^+$.

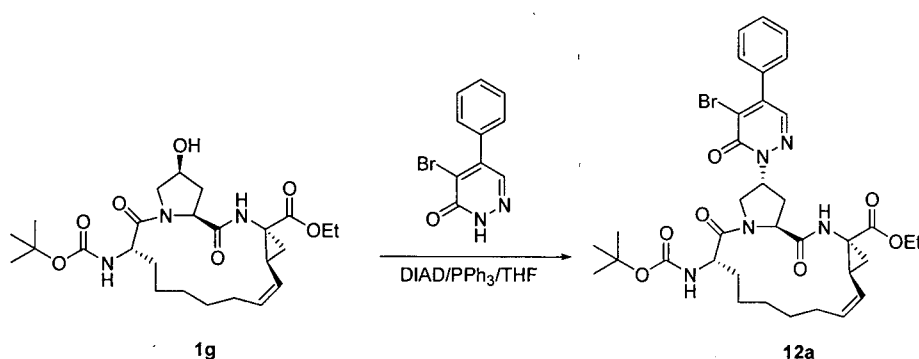
Ejemplo 11: Compuesto de fórmula IV, donde $A =$ , $Q =$ , $G = OH$.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones de Mitsunobu que se establecen en el paso **1E** con 3-fenil-4-piperidinil piridazinona de origen comercial, y subsiguiente hidrólisis del éster etílico siguiendo el procedimiento que se estableció en el paso **1G**.

MS (ESI) $m/z = 702,3 (M+H)^+$.

Ejemplo 12: Compuesto de fórmula IV, donde $A =$ , $Q =$ , $G = OH$.

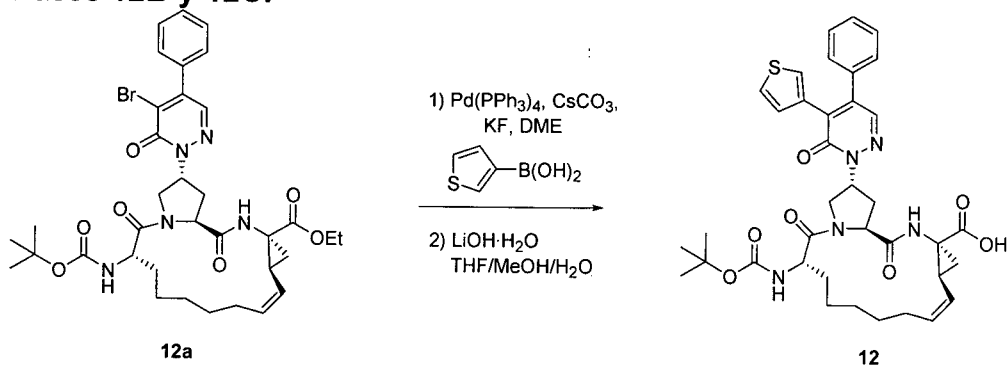
Paso 12A.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones de Mitsunobu que se establecen en el paso 1E con 4-Bromo-5-fenil-2H-piridazin-3-ona de origen comercial dio compuesto 12a.

MS (ESI) $m/z = 726,3, 728,3 (M+H)^+$.

Pasos 12B y 12C.

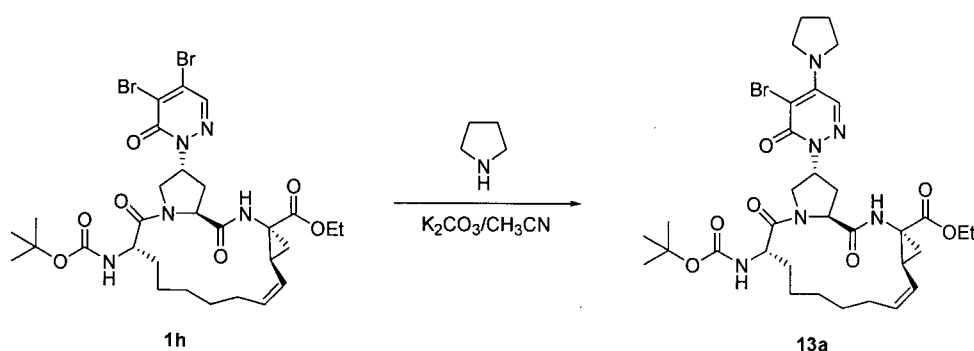


El compuesto del título se preparó por acoplamiento de Suzuki con ácido tiofen-3-il bórico y compuesto 12a de acuerdo con el procedimiento que se estableció en el paso 1F, seguido de la hidrólisis del éster etílico por el método descrito en el paso 1G.

MS (ESI) $m/z = 730,3 (M+H)^+$.

Ejemplo 13: Compuesto de fórmula IV, donde A = , Q = , G = OH.

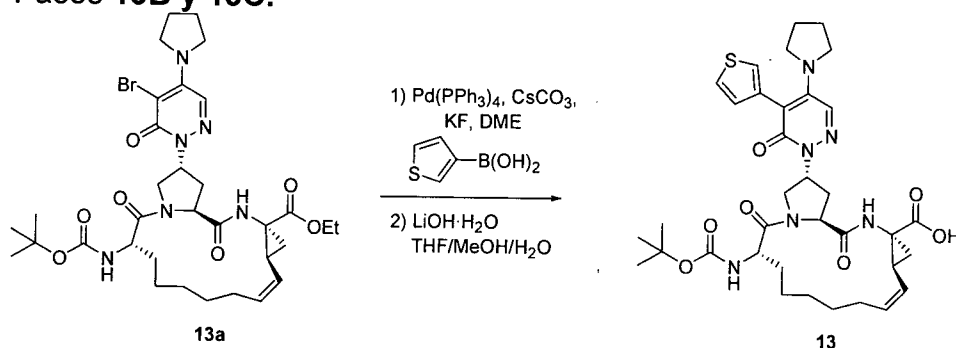
Paso 13A.



Se calentó a reflujo una mezcla de compuesto en **1h** (45 mg, 0,062 mmol), pirrolidina (21 ml, 0,25 mmol), y carbonato de potasio (34 mg, 0,25 mmol) en 2 ml de acetonitrilo durante 3 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un embudo con vidrio sinterizado y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se redisolvió en acetato de etilo y luego se lavó una vez con carbonato de sodio saturado, una vez con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró al vacío para dar un residuo amarillo que se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con metanol-cloroformo al 3% para dar 37 mg (83%) del compuesto **13a**.

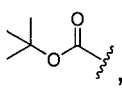
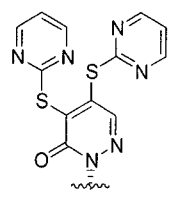
MS (ESI) $m/z = 719,2, 721,2 (M+H)^+$.

Pasos 13B y 13C.



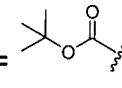
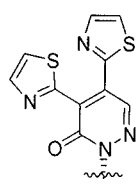
El compuesto del título se preparó por acoplamiento de Suzuki con ácido tiofen-3-il bórico y compuesto **13a** de acuerdo con el procedimiento que se estableció en el paso **1F**, seguido de la hidrólisis del éster etílico por el método descrito en el paso **1G**.

MS (ESI) $m/z = 694,3$ (M+H)⁺.

Ejemplo 14: Compuesto de fórmula IV, donde A = , Q = , G = OH.

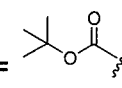
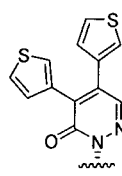
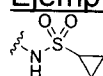
El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones que se establecen en el paso **13A** con pirimidina-2-tiol de origen comercial, y subsiguiente hidrólisis del éster etílico siguiendo el procedimiento que se estableció en el paso **1G**.

MS (ESI) $m/z = 764,3$ (M+H)⁺.

Ejemplo 15: Compuesto de fórmula IV, donde A = , Q = , G = OH.

A una solución desgaseada del compuesto **1h** (1 mmol) y tiazol-2-il estannano (2 mmol) se le agregó Pd(PPh₃)₄ (10 % en moles). La mezcla se desgaseó con nitrógeno otras 2 veces y se calentó a 100°C durante 3 hora. La mezcla enfriada se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc/Hexano 30% seguido de la hidrólisis del éster etílico por el método descrito en el paso **1G** para dar el compuesto del título.

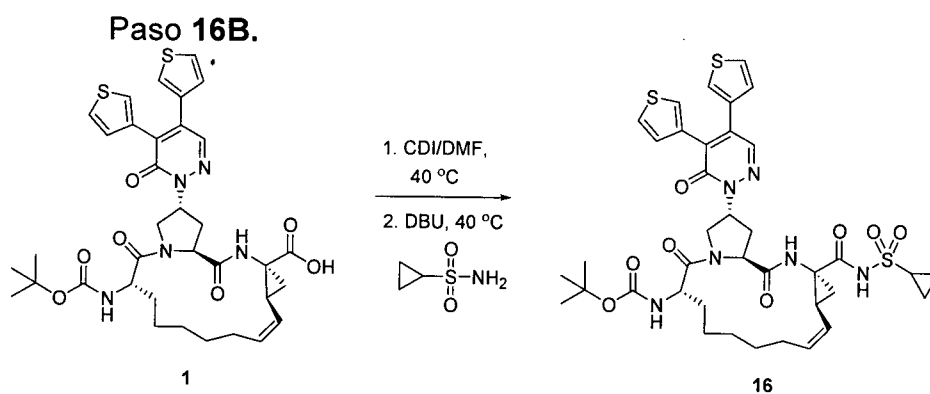
MS (ESI) $m/z = 710,3$ (M+H)⁺.

Ejemplo 16: Compuesto de fórmula IV, donde A = , Q = , G = .

Paso 16A.

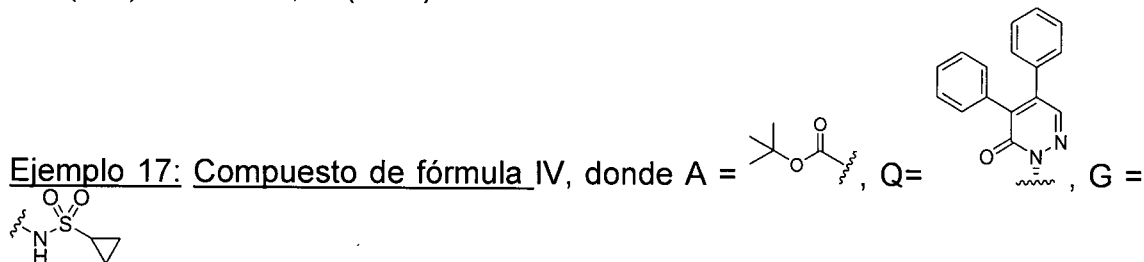
Se disolvió cloruro de ciclopropilsulfonilo (1,4g, 10 mmol) en amoníaco 0,5 M en dioxano (50 ml, 25 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 72 h. El precipitado se filtró y se descartó. El filtrado transparente se evaporó al vacío y el residuo blanco se secó al vacío durante 24 h para dar ciclopropilsulfonamida (0,88 g, 74%).

^1H RMN (500 MHz, CD_3Cl): δ 4,62 (2H, s), 2,59 (1H, m), 1,20 (2H, m), 1,02 (2H, m).



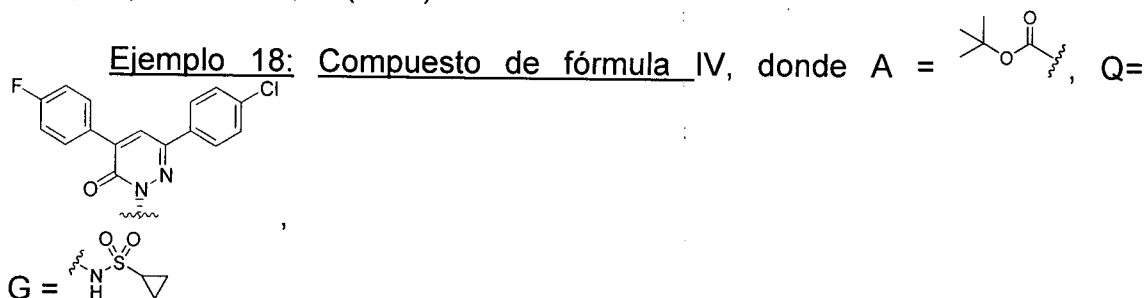
Se disolvieron el compuesto del título proveniente del Ejemplo 2 (6,0 mg) y carbonildiimidazol (2,0 mg) en 0,75 ml anhidro DMF y la solución que se obtuvo como resultado se calentó a 40°C durante 1 h. Se agregó ciclopropilsulfonamida (3,6 mg) a la reacción seguida de DBU (4,5 mg). La mezcla de reacción se agitó a 40°C, hasta confirmar que la reacción era completa mediante análisis por espectrometría de masas. La reacción se diluyó con 10 ml de acetato de etilo y se extrajo con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 x 2 ml) y salmuera (1 x 2 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice usando elución con gradiente de MeOH en DCM (1%→2%→5%) para dar el compuesto del título. (4,0 mg, 51 %)

MS (ESI) $m/z = 811,42$ ($M+H$)⁺.



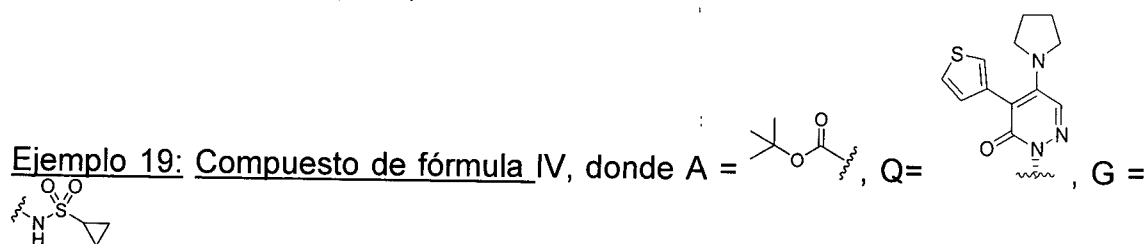
El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones que se establecen en el paso **16B** con el compuesto del título proveniente del Ejemplo 2.

MS (ESI) $m/z = 799,49$ ($M+H$)⁺.



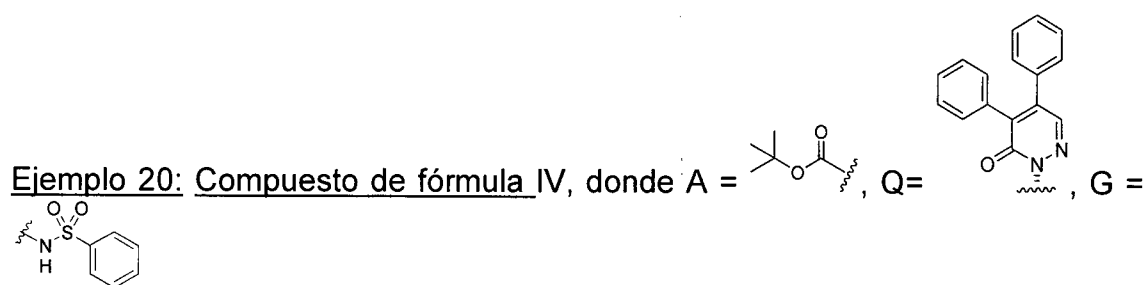
El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones que se establecen en el paso **16B** con el compuesto del título proveniente del Ejemplo 10.

MS (ESI) $m/z = 817,4$ ($M+H$)⁺.



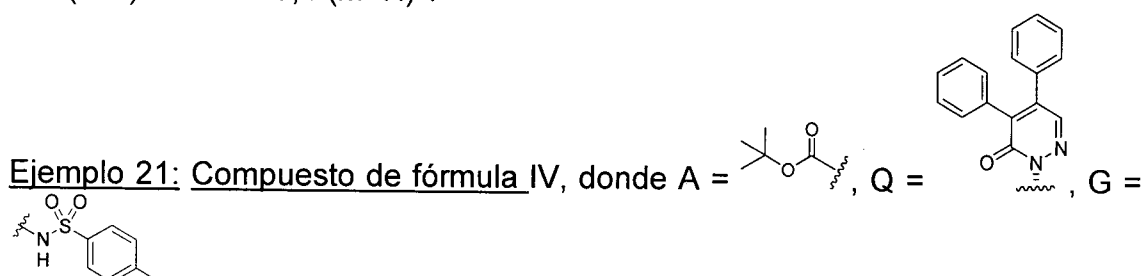
El compuesto del título se preparó de acuerdo con las condiciones que se establecen en el paso **16B** con el compuesto del título proveniente del Ejemplo 13.

MS (ESI) $m/z = 798,4$ ($M+H$)⁺.



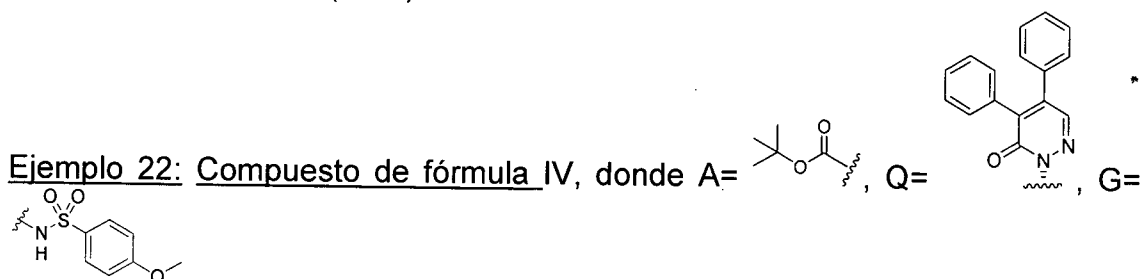
El compuesto del título se preparó de acuerdo con la química que se especificó en el paso **16B**, usando bencenosulfonamida de origen comercial y el compuesto del título proveniente del Ejemplo 2.

MS (ESI) m/z = 835,4 (M+H)⁺.



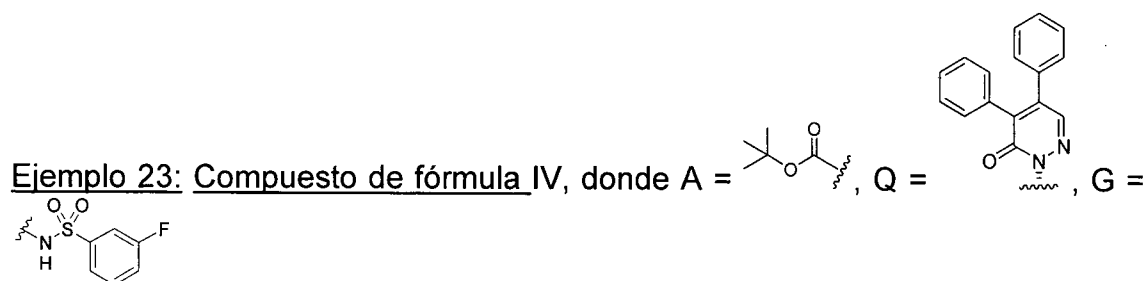
El compuesto del título se preparó de acuerdo con la química que se especificó en el paso **16B**, usando p-toluensulfonamida de origen comercial y el compuesto del título proveniente del Ejemplo 2.

MS (ESI) m/z = 849,4 (M+H)⁺.



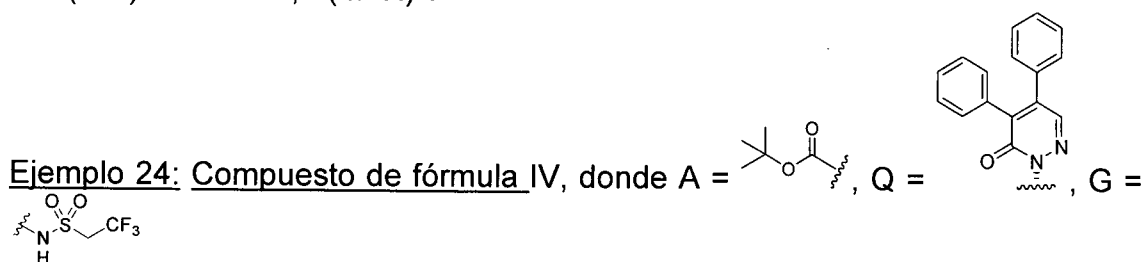
El compuesto del título se preparó de acuerdo con la química que se especificó en el paso **16B**, usando 4-metoxibencenosulfonamida de origen comercial y el compuesto del título proveniente del Ejemplo 2.

MS (ESI) m/z = 865,4 (M+H)⁺.



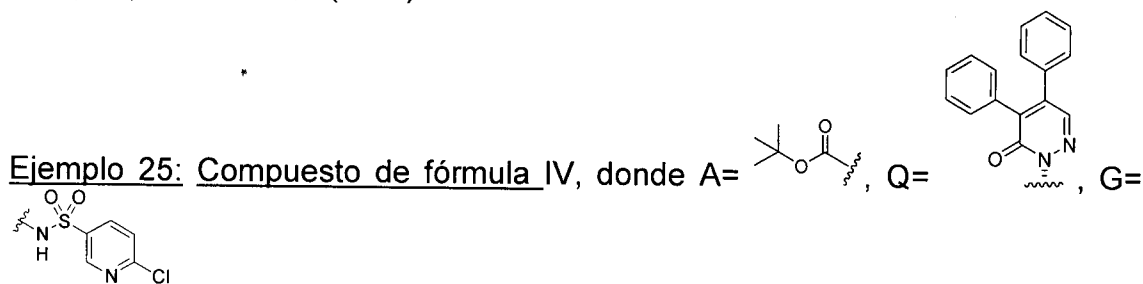
El compuesto del título se preparó de acuerdo con la química que se especificó en los pasos **16A** y **16B**, usando cloruro de 3-fluorobencensulfonilo de origen comercial y el compuesto del título proveniente del Ejemplo 2.

MS (ESI) $m/z = 853,4$ (M+H)⁺.



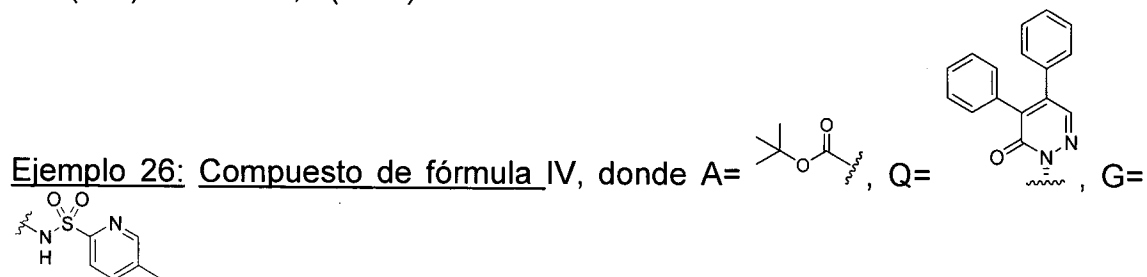
El compuesto del título se preparó de acuerdo con la química que se especificó en los pasos **16A** y **16B**, usando cloruro de 2,2,2-trifluoroetansulfonilo de origen comercial y el compuesto del título proveniente del Ejemplo 2.

MS (ESI) $m/z = 841,4$ (M+H)⁺.



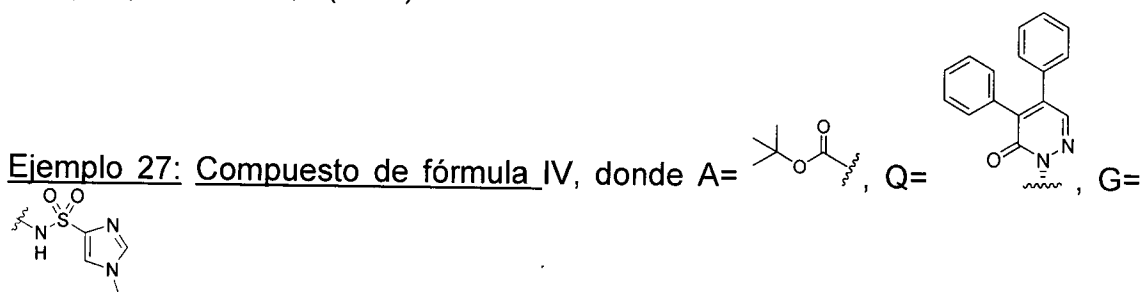
El compuesto del título se preparó de acuerdo con la química que se especificó en el paso **16B**, usando 4-cloro-3-piridinasulfonamida de origen comercial y el compuesto del título proveniente del Ejemplo 2.

MS (ESI) $m/z = 870,4$ $(M+H)^+$.



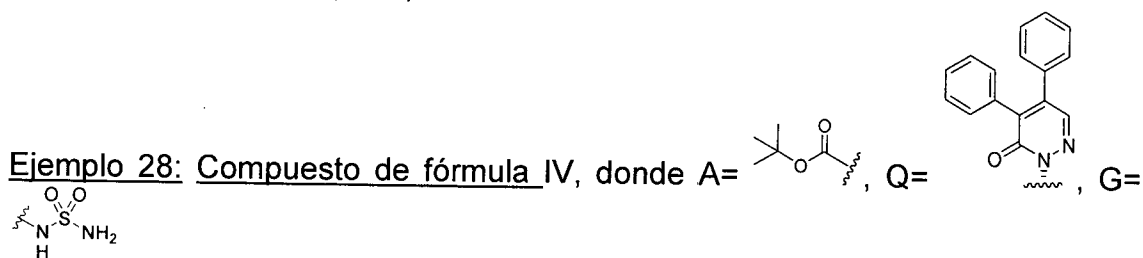
El compuesto del título se preparó de acuerdo con la química que se especificó en el paso **16B**, usando 5-metilpiridina-2-sulfonamida de origen comercial y el compuesto del título proveniente del Ejemplo 2.

MS (ESI) $m/z = 850,4$ $(M+H)^+$.



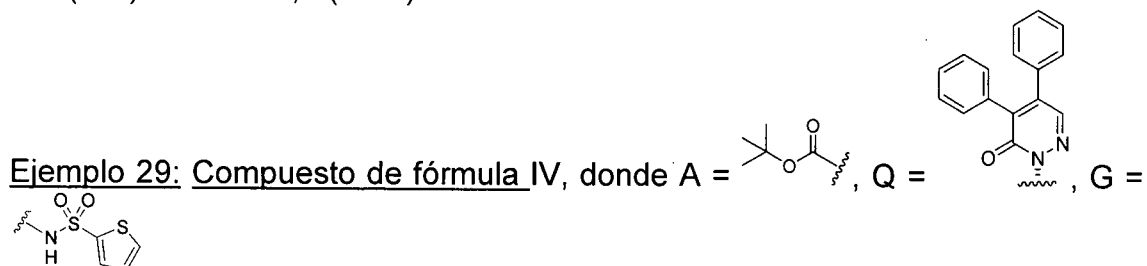
El compuesto del título se preparó de acuerdo con la química que se especificó en el paso **16B**, usando 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida de origen comercial y el compuesto del título proveniente del Ejemplo 2.

MS (ESI) $m/z = 839,4$ $(M+H)^+$.



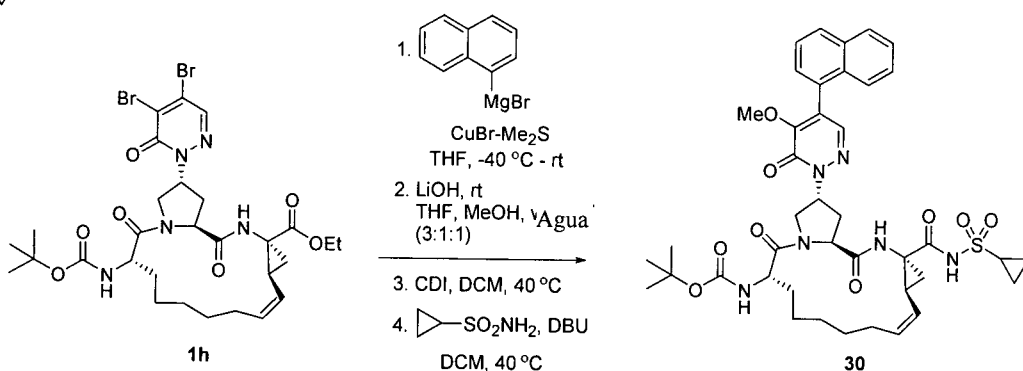
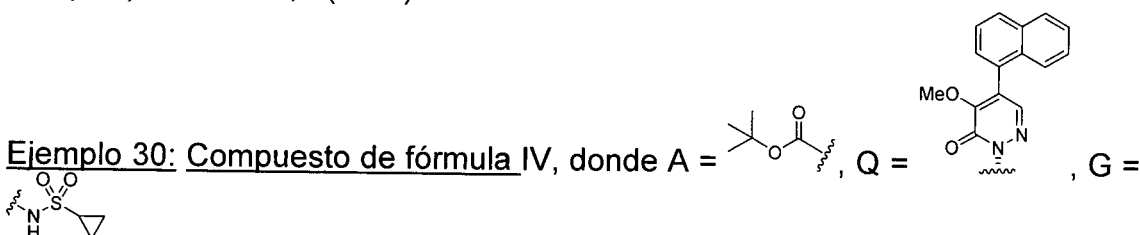
El compuesto del título se preparó de acuerdo con la química que se especificó en el paso **16B**, usando sulfamida de origen comercial y el compuesto del título proveniente del Ejemplo 2.

MS (ESI) $m/z = 774,4$ ($M+H$)⁺.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con la química que se especificó en los pasos **16A** y **16B**, usando cloruro de tiofeno-2-sulfonilo de origen comercial y el compuesto del título proveniente del Ejemplo 2.

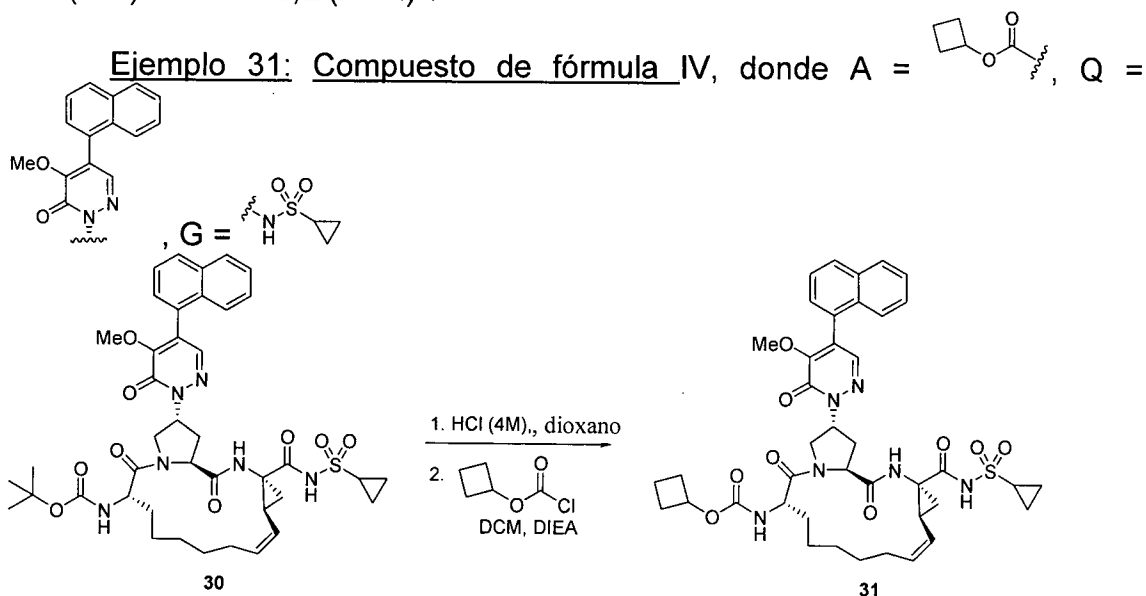
MS (ESI) $m/z = 821,6$ ($M+H$)⁺.



El compuesto del título se preparó por tratando primero el intermediario **1h** (400 mg, 0,55 mmol) con el cuprato que se generó a partir de bromuro de 1-naftilmagnesio (0,25 M solución, 22 ml, 5,55 mmol) y complejo bromuro de cobre (I)-sulfuro de dimetilo (620 mg, 3,01 mmol) en 100 ml de THF (el reactivo de Grignard se le agregó a las especies de cobre a -40°C y se agitó durante 30 min a dicha temperatura antes de agregarlo al bis-bromuro). Es importante hacer notar que a veces eran necesarios equivalentes adicionales del reactivo

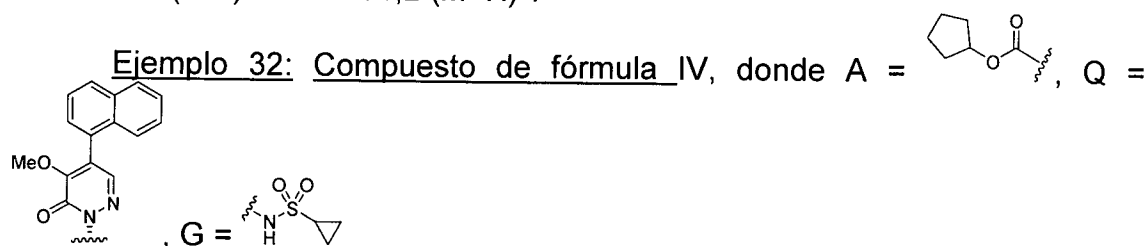
de Grignard para impulsar la reacción hacia la formación del producto. Al igual que en los ejemplos anteriores, los pasos finales incluyeron la hidrólisis usando hidróxido de litio (típicamente ~ 10 equiv., en una mezcla 3:1:1 de THF, metanol, y agua, respectivamente), luego formación sulfonimida siguiendo los pasos que se resumen en **16B**.

MS (ESI) $m/z = 803,2$ ($M+H$)⁺.



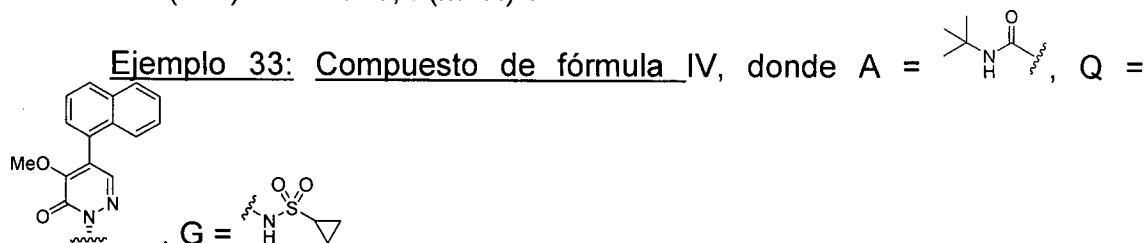
El compuesto del título se preparó en dos pasos que consistieron en (1) desprotección con Boc usando 20 equivalentes de HCl (4M) en dioxano, y (2) formación de carbamato usando cloroformiato de ciclobutilo (2 equiv.) en presencia de DIEA (3 equiv.).

MS (ESI) $m/z = 801,2$ ($M+H$)⁺.



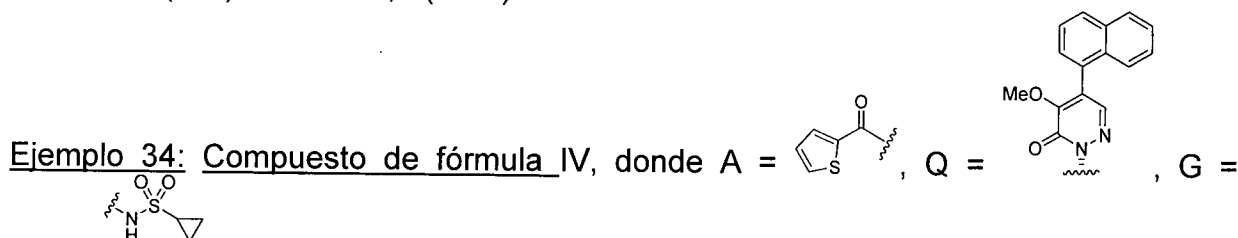
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 31, excepto que como electrófilo se usó cloroformiato de ciclopentilo.

MS (ESI) $m/z = 815,2 (M+H)^+$.



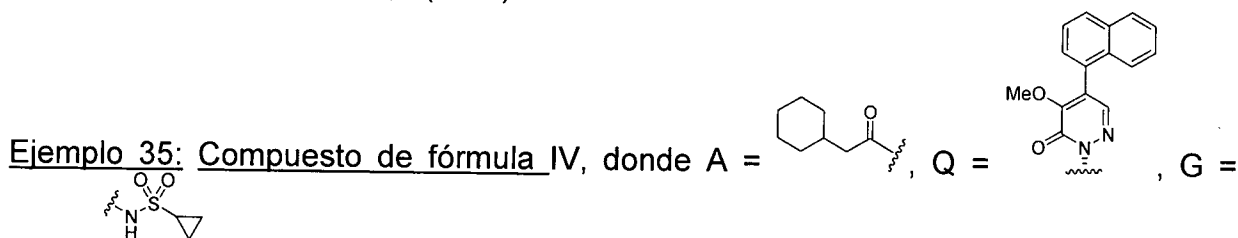
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 31, excepto que como electrófilo se usó isocianato de ter-butilo.

MS (ESI) $m/z = 802,2 (M+H)^+$.



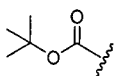
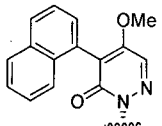
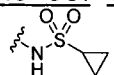
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 31, excepto que se usaron las especies activas que se generaron a partir de ácido 1-tiofenocarboxílico y HATU/DIEA como electrófilo.

MS (ESI) $m/z = 813,1 (M+H)^+$.



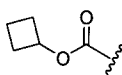
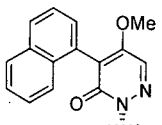
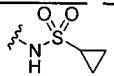
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 31, excepto que como electrófilo se usó cloruro de ciclohexilacetilo.

MS (ESI) $m/z = 827,2 (M+H)^+$.

Ejemplo 36: Compuesto de fórmula IV, donde A = , Q = , G = 

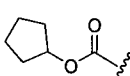
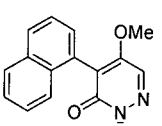
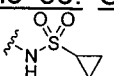
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 13, excepto que se utilizó NaOMe (25 % en peso en MeOH) como la especie nucleofílica en el primer paso, y se utilizó ácido 1-naftilbórico en el acoplamiento de Suzuki. La hidrólisis y la formación de sulfonamida se llevaron a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 16.

MS (ESI) $m/z = 803,1$ (M+H)⁺.

Ejemplo 37: Compuesto de fórmula IV, donde A = , Q = , G = 

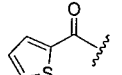
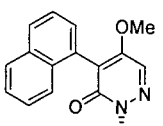
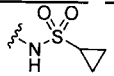
Comenzando con el Ejemplo 36, el compuesto del título se preparó de una manera idéntica a la del Ejemplo 31.

MS (ESI) $m/z = 801,2$ (M+H)⁺.

Ejemplo 38: Compuesto de fórmula IV, donde A = , Q = , G = 

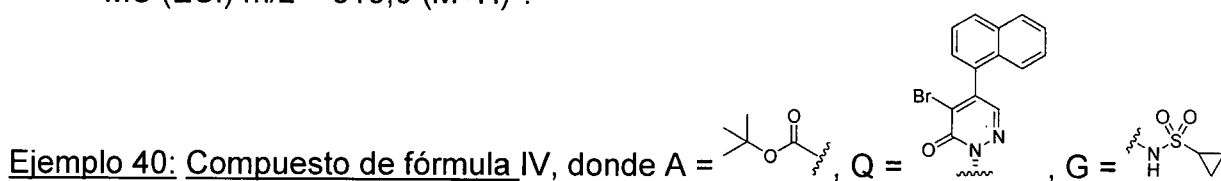
Comenzando con el Ejemplo 36, el compuesto del título se preparó de una manera idéntica a la del Ejemplo 32.

MS (ESI) $m/z = 815,2$ (M+H)⁺.

Ejemplo 39: Compuesto de fórmula IV, donde A = , Q = , G = 

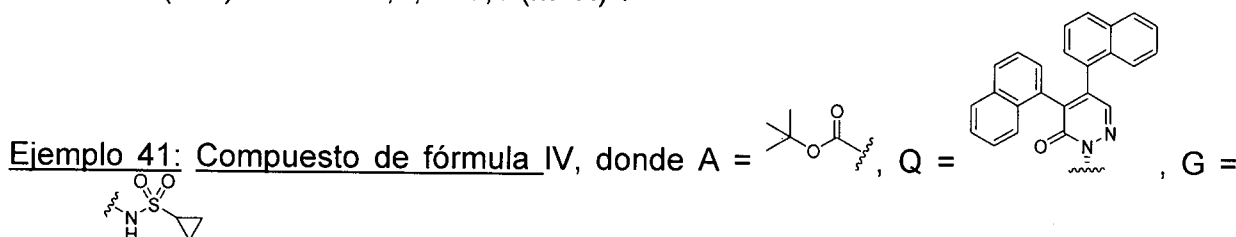
Comenzando con el Ejemplo 36, el compuesto del título se preparó de una manera idéntica a la del Ejemplo 34.

MS (ESI) $m/z = 813,0$ ($M+H$)⁺.



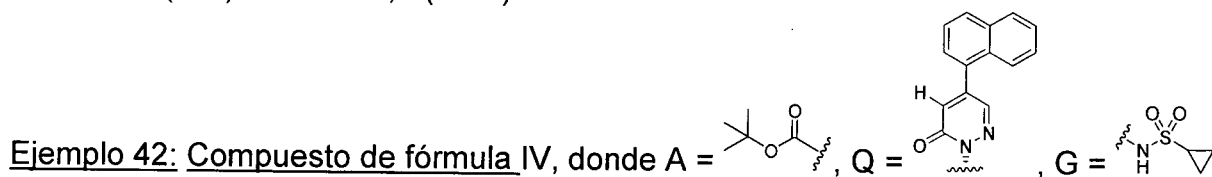
El compuesto del título se produjo como un producto minoritario en la síntesis del Ejemplo 30 (este bromuro se puede aislar en mayores cantidades si se realiza la hidrólisis del éster etílico durante un tiempo más corto).

MS (ESI) $m/z = 851,1, 853,1$ ($M+H$)⁺.



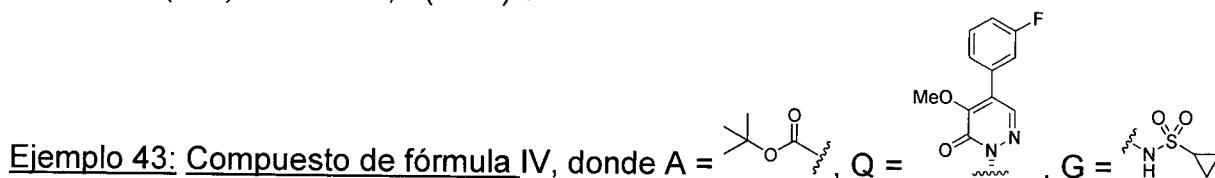
El compuesto del título se generó como un producto secundario en la síntesis del Ejemplo 30. Una síntesis alternativa podría ser emplear la estrategia bis-Suzuki que se resume en el Ejemplo 1.

MS (ESI) $m/z = 899,2$ ($M+H$)⁺.



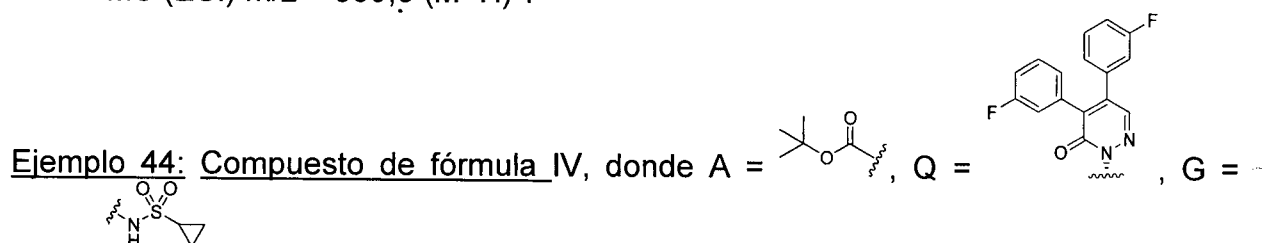
El compuesto del título se generó como un producto secundario en la síntesis del Ejemplo 30.

MS (ESI) $m/z = 773,9$ ($M+H$)⁺.



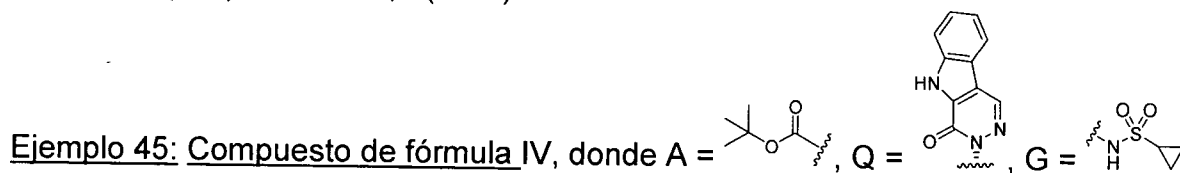
El compuesto del título se generó de una manera análoga a la del Ejemplo 30, excepto que se usó bromuro de 3-fluoro-fenilmagnesio como reactivo de Grignard de origen.

MS (ESI) $m/z = 809,3$ ($M+H$)⁺.



El compuesto del título se generó como un producto secundario en la síntesis del Ejemplo 43. Una síntesis alternativa podría ser emplear la estrategia bis-Suzuki que se resume en el Ejemplo 1.

MS (ESI) $m/z = 857,3$ ($M+H$)⁺.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga, comenzando con una reacción de Mitsunobu (cuyas condiciones se establecen en el paso 1E) con 2,9-Dihidro-2,3,9-triaza-fluoren-1-ona. La hidrólisis del éster etílico siguiendo el procedimiento que se estableció en el paso 1G, seguida de formación de sulfonamida dio el compuesto del título.

MS (ESI) $m/z = 857,3$ ($M+H$)⁺.

Ejemplos 46 - 100 (Fórmula III, tabla 2) se realizan según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 - 46.

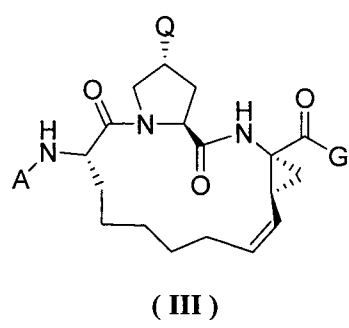
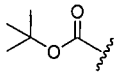
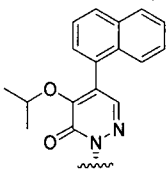
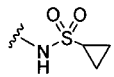
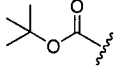
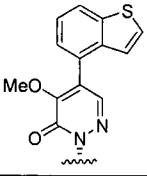
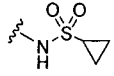
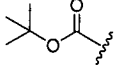
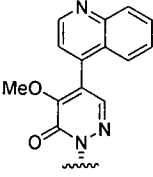
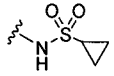
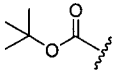
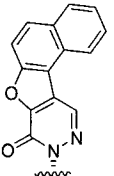
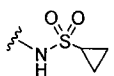
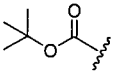
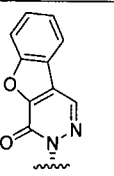
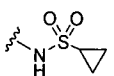
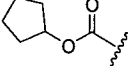
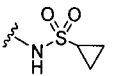
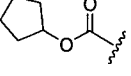
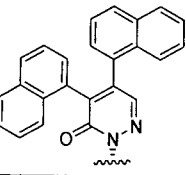
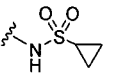
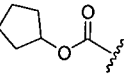
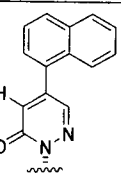
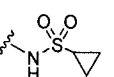
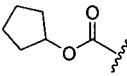
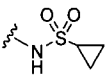
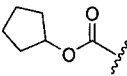
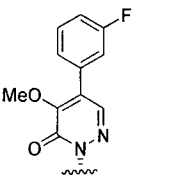
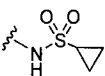
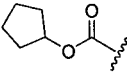
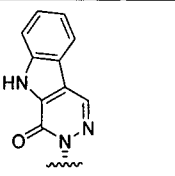
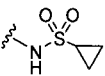
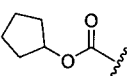
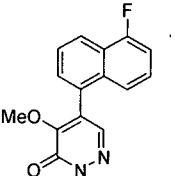
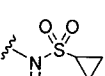
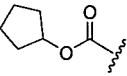
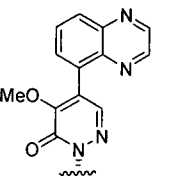
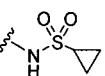
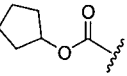
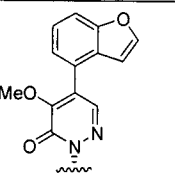
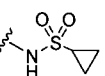
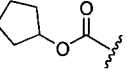
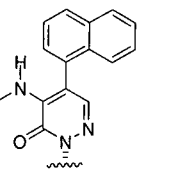
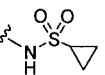
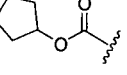
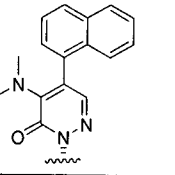
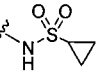
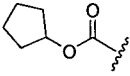
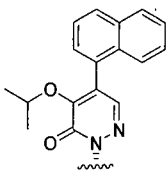
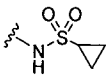
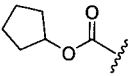
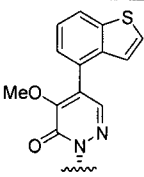
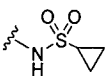
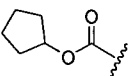
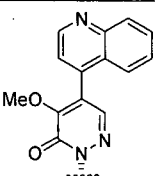
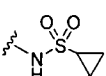
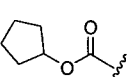
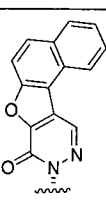
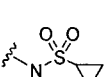
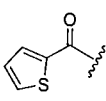
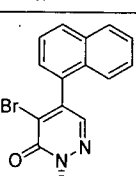
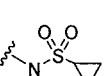
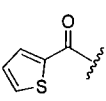
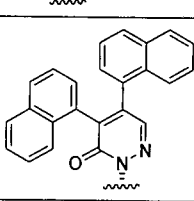
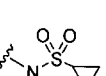
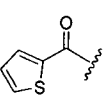
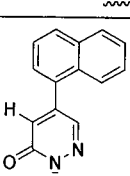
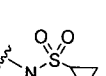
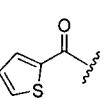
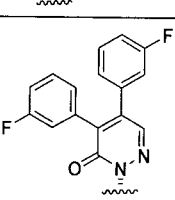
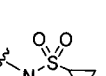


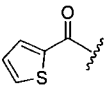
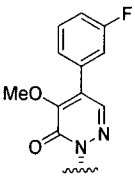
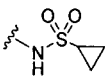
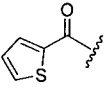
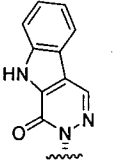
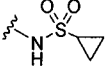
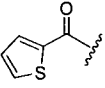
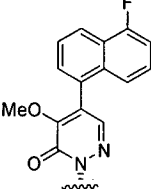
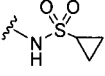
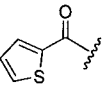
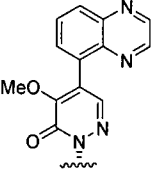
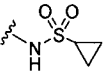
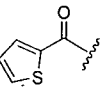
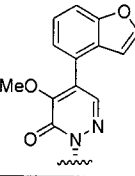
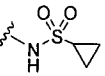
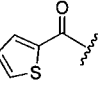
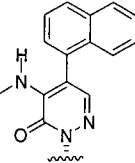
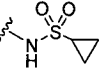
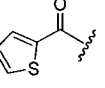
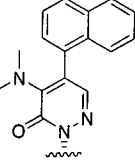
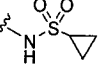
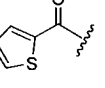
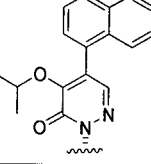
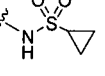
Tabla 2

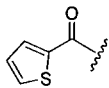
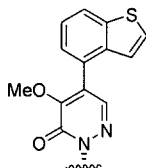
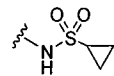
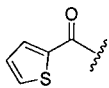
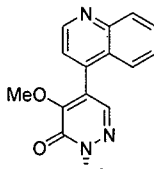
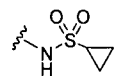
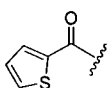
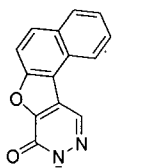
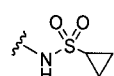
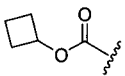
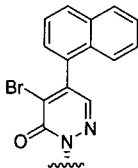
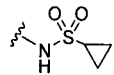
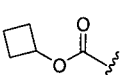
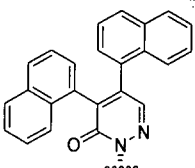
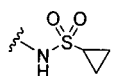
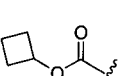
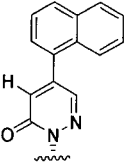
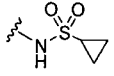
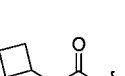
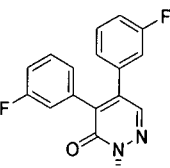
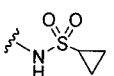
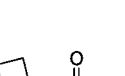
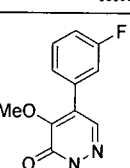
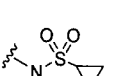
Ejemplo #	A	Q	G
46			
47			
48			
49			
50			

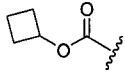
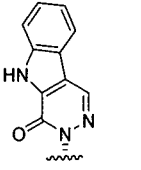
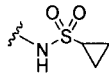
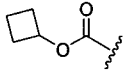
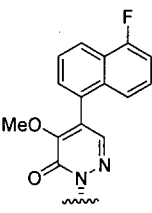
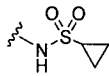
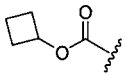
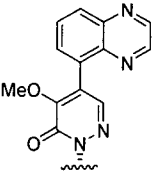
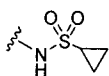
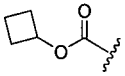
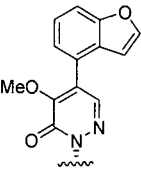
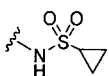
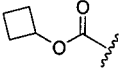
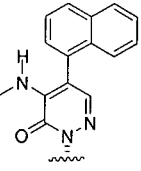
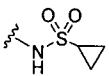
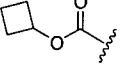
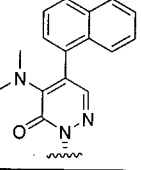
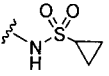
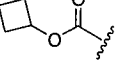
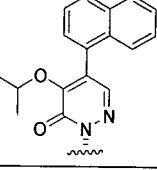
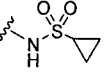
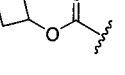
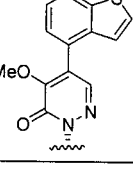
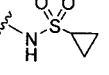
51			
52			
53			
54			
55			
56			
57			
58			

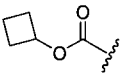
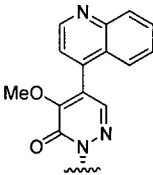
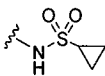
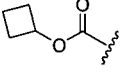
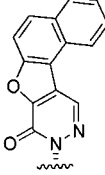
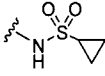
59			
60			
61			
62			
63			
64			
65			
66			

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			
95			
96			
97			
98			

99			
100			

Aunque la invención se ha descrito con respecto a diversas formas de realización preferidas, no se desea limitarla a las mismas; en vez de eso, aquellos con experiencia en el arte reconocerán que se pueden realizar variaciones y modificaciones a la misma que se encuentran dentro del espíritu de la invención y el alcance de las reivindicaciones anexas.

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 101. 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, [-20°C] 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 102 - 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 CO₂ 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'GCTGCGGCCTGTCTGAGCT (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

proporciona 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 cicladoreo 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:

$$\% \text{ de Inhibición} = 100 - 100 \cdot S/C1$$

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).

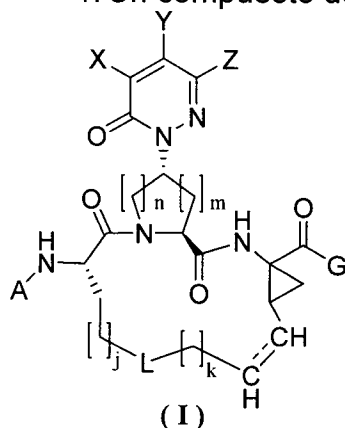
La curva de dosis-respuesta del inhibidor se genera mediante el agregado del compuesto en serie, en diluciones de tres veces sobre tres logs en las cavidades, comenzando con la concentración más alta de un compuesto específico a 1,5 μ M y finalizando con la concentración más baja a 0,23 nM. Se realiza 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 resultaron eficaces para inhibir proteasas NS3 de VHC 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 101 y Ejemplo 102). 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 30, 32 y 34 presentaron valores de IC50 de 0,1 nM, 0,4 nM y 0.2 nM en el ensayo de enzima proteasa NS3/NS4a respectivamente y todos presentaron valores de EC50 de < 0.2 nM en el ensayo de replicones realizado en células.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de Fórmula I:



o sus sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o prodrogas, en donde

A se selecciona entre el grupo que consiste de $-(C=O)-O-R^1$, $-(C=O)-R^2$, $-C(=O)-NR^1R^2$, o $S(O)_2-R^1$, $-S(O)_2-NR^1R^2$;

En donde, R^1 se selecciona en forma independiente en cada caso entre los siguientes grupos:

- (i) arilo;
- (ii) arilo sustituido;
- (iii) heteroarilo;
- (iv) heteroarilo sustituido;
- (v) heterocicloalquilo;
- (vi) heterocicloalquilo sustituido; y
- (vii) $-C_1-C_8$ 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;

En donde, R^2 se selecciona en forma independiente en cada caso entre los siguientes grupos:

- (i) hidrógeno;
- (ii) arilo;
- (iii) arilo sustituido;
- (iv) heteroarilo;
- (v) heteroarilo sustituido;
- (vi) heterocicloalquilo;
- (vii) heterocicloalquilo sustituido; y
- (viii) $-C_1-C_8$ alquilo, $-C_2-C_8$ alquenilo, o $-C_2-C_8$ alquinilo 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 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 $-NH(SO_2)NR^4R^5$;

en donde, R^3 se selecciona en forma independiente en cada caso entre los siguientes grupos:

- (i) arilo;
- (ii) arilo sustituido;
- (iii) heteroarilo;
- (iv) heteroarilo sustituido;

- (v) heterocicloalquilo;
- (vi) heterocicloalquilo sustituido; y
- (vii) $-C_1-C_8$ 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 $-CH_2CH_2Ph$;

En donde, R^4 y R^5 se seleccionan en forma independiente en cada caso entre los siguientes grupos:

- (i) hidrógeno;
- (ii) arilo;
- (iii) arilo sustituido;
- (iv) heteroarilo;
- (v) heteroarilo sustituido;
- (vi) heterocicloalquilo;
- (vii) heterocicloalquilo sustituido; y
- (viii) $-C_1-C_8$ 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, Y, y Z se seleccionan en forma independiente en cada caso entre los siguientes grupos:

- (i) hidrógeno;
- (ii) $-CN$;
- (iii) $-N_3$;
- (iv) halógeno;
- (v) OR^6 ;
- (vi) NR^7R^8 ;
- (vii) arilo;
- (viii) arilo sustituido;
- (ix) heteroarilo;
- (x) heteroarilo sustituido;
- (xi) $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido;
- (xii) $-C_1-C_6$ alquilo con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;
- (xiii) $-C_2-C_6$ alquenilo con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N, opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido; y

- (xiv) $-C_2-C_6$ alquinilo con 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, o N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

o, como alternativa, X y Y o Y y Z tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman una porción cíclica, que se selecciona entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

en donde, R^6 se selecciona en forma independiente en cada caso entre los siguientes grupos:

- (i) hidrógeno
- (ii) arilo;
- (iii) arilo sustituido;
- (iv) heteroarilo;
- (v) heteroarilo sustituido;
- (vi) heterocicloalquilo;
- (vii) heterocicloalquilo sustituido; y
- (viii) $-C_1-C_8$ 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;

en donde, R^7 y R^8 se seleccionan en forma independiente en cada caso entre los siguientes grupos:

- (i) hidrógeno;
- (ii) arilo;
- (iii) arilo sustituido;
- (iv) heteroarilo;
- (v) heteroarilo sustituido;
- (vi) heterocicloalquilo;
- (vii) heterocicloalquilo sustituido; y
- (viii) $-C_1-C_8$ 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.

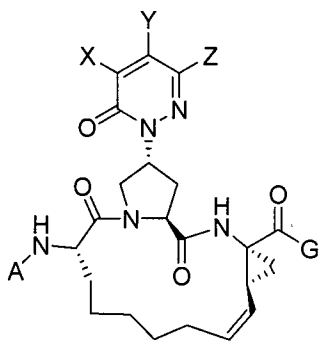
$j = 0, 1, 2, 3, \text{ o } 4$;

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

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

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

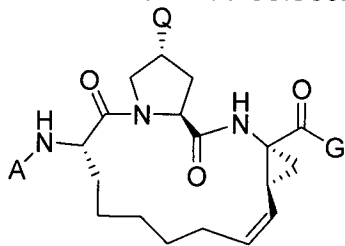
2. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto es de Fórmula II:



(II)

en donde A, G, X, Y, y Z tienen los valores definidos precedentemente en la reivindicación 1.

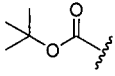
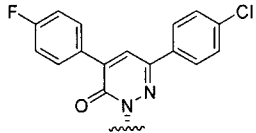
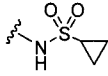
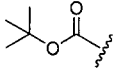
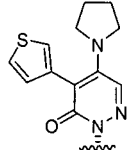
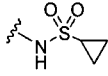
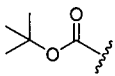
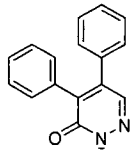
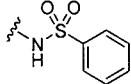
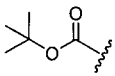
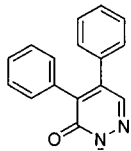
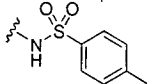
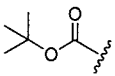
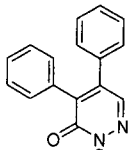
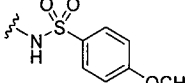
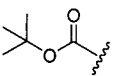
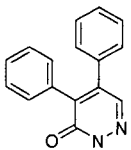
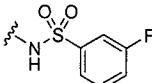
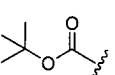
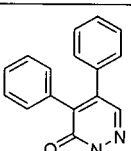
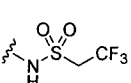
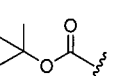
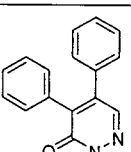
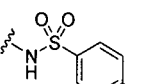
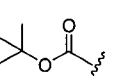
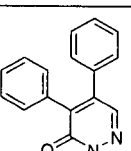
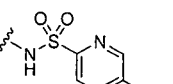
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE se selecciona entre compuestos de Fórmula III, tabla 1.

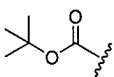
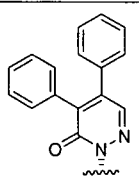
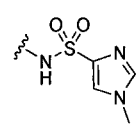
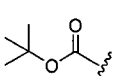
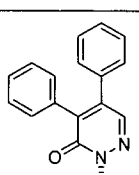
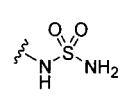
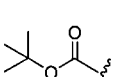
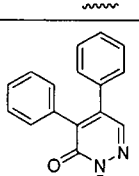
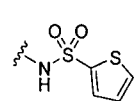
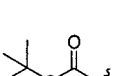
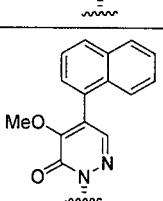
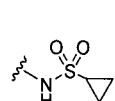
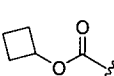
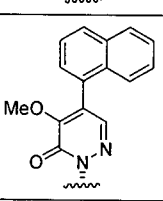
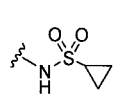
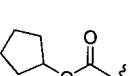
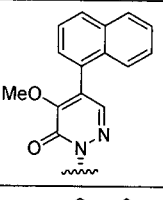
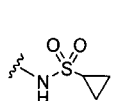
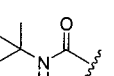
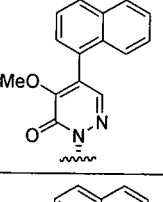
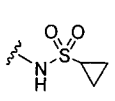
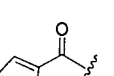
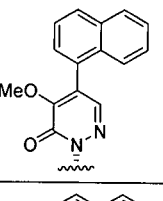
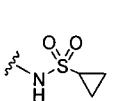
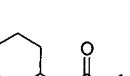
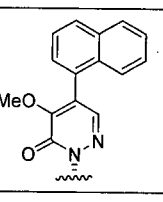
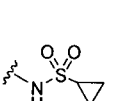


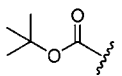
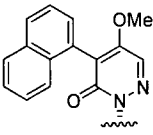
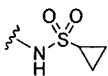
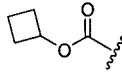
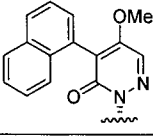
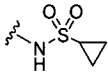
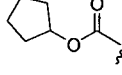
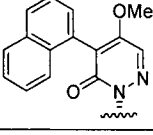
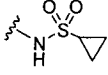
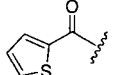
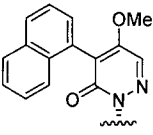
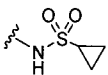
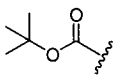
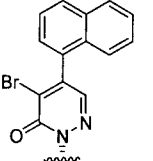
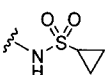
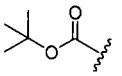
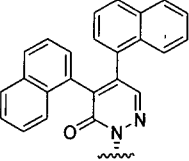
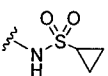
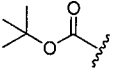
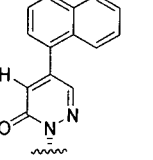
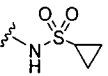
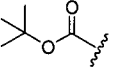
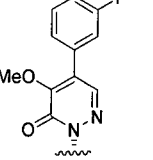
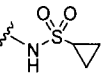
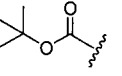
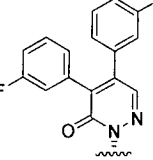
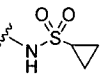
(III)

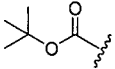
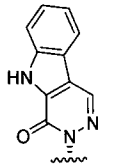
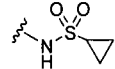
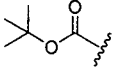
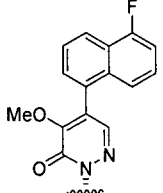
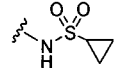
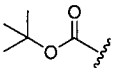
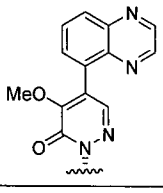
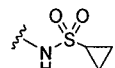
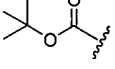
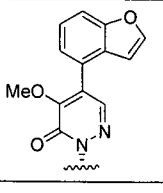
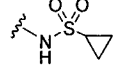
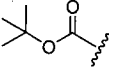
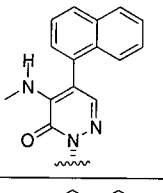
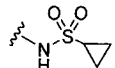
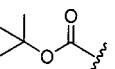
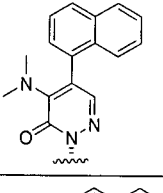
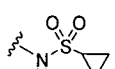
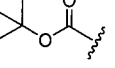
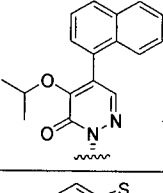
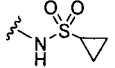
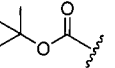
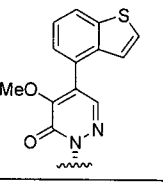
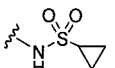
Tabla 1

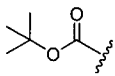
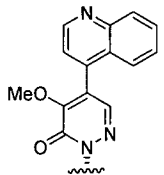
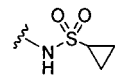
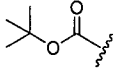
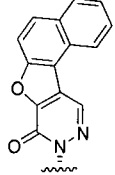
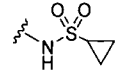
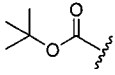
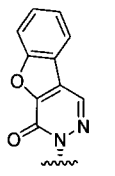
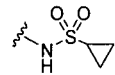
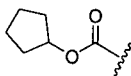
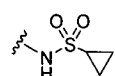
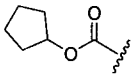
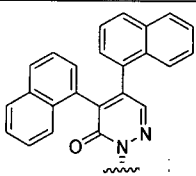
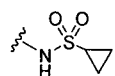
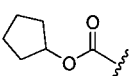
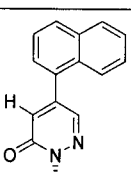
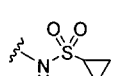
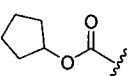
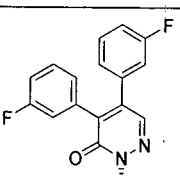
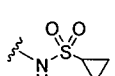
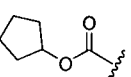
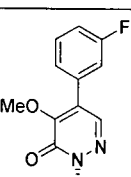
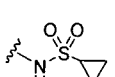
Ejemplo #	A	Q	G
16			
17			

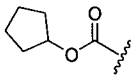
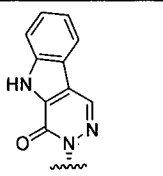
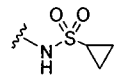
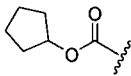
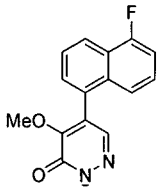
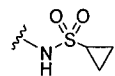
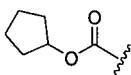
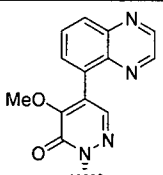
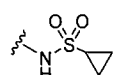
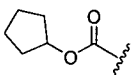
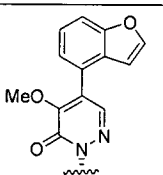
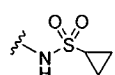
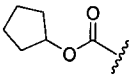
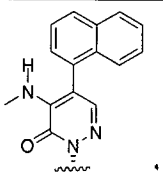
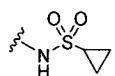
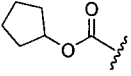
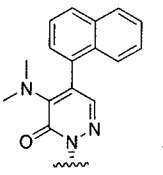
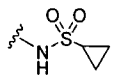
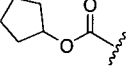
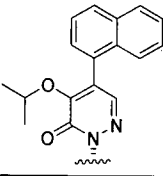
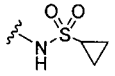
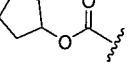
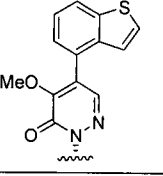
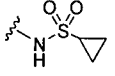
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			

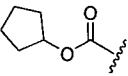
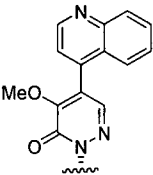
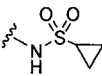
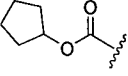
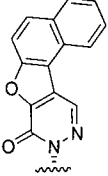
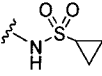
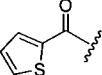
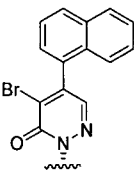
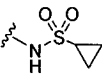
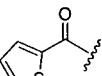
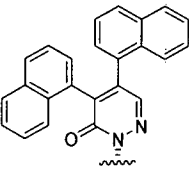
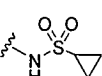
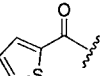
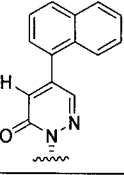
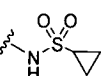
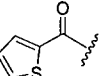
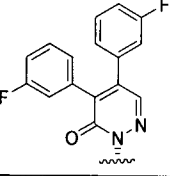
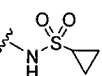
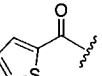
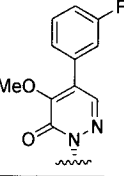
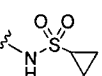
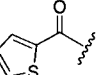
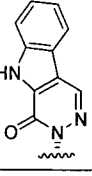
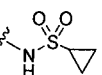
27			
28			
29			
30			
31			
32			
33			
34			
35			

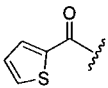
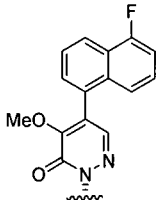
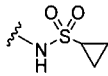
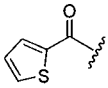
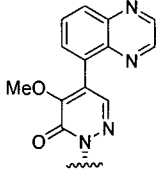
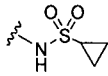
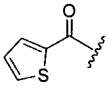
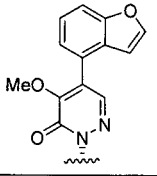
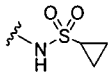
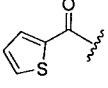
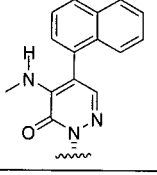
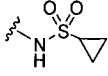
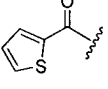
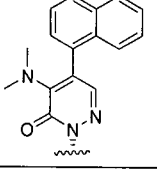
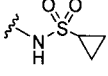
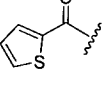
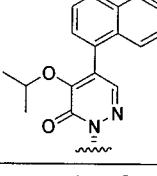
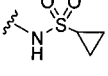
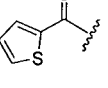
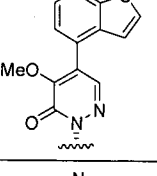
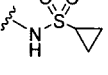
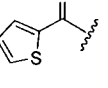
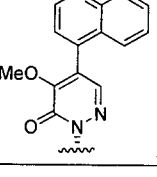
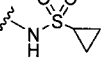
36			
37			
38			
39			
40			
41			
42			
43			
44			

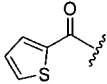
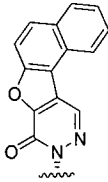
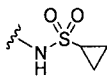
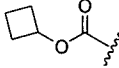
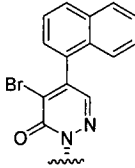
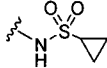
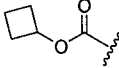
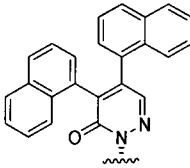
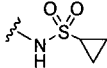
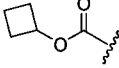
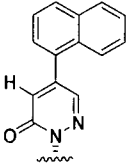
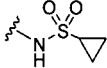
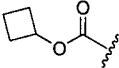
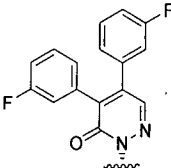
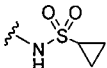
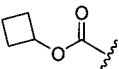
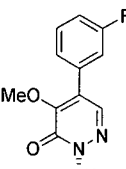
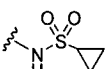
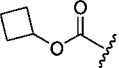
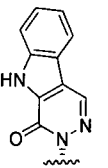
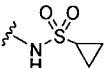
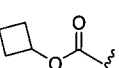
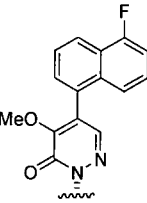
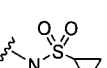
45			
46			
47			
48			
49			
50			
51			
52			

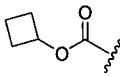
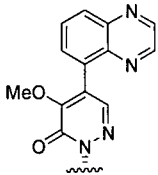
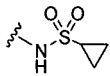
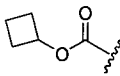
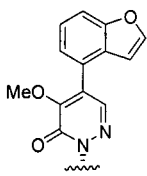
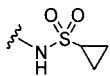
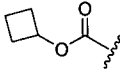
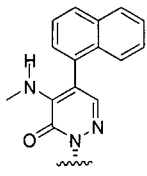
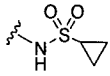
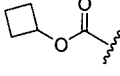
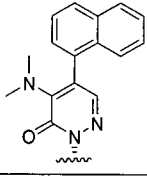
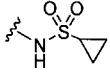
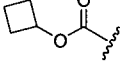
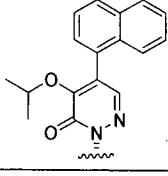
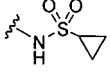
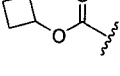
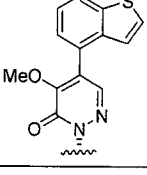
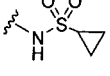
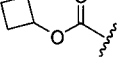
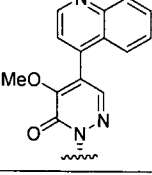
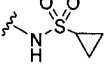
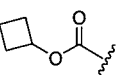
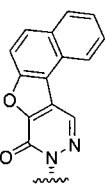
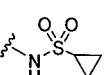
53			
54			
55			
56			
57			
58			
59			
60			

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			
95			
96			
97			
98			
99			
100			

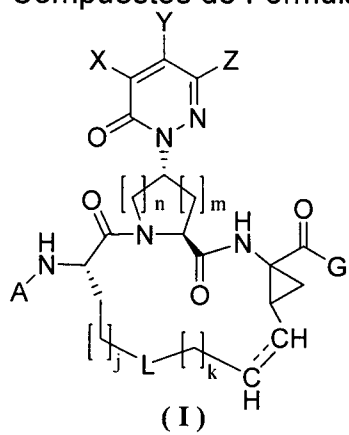
4. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE responde a una fórmula seleccionada entre las fórmulas I, II o III, tal como se describe en la memoria descriptiva, o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster o prodroga del mismo.
5. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster o prodroga de dicho compuesto.
6. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende una cantidad eficaz en términos terapéuticos 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 7, 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 7, 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 o III, tal como se describe en la memoria descriptiva, en conformidad con los esquemas y ejemplos que se describen en la misma.
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, CARACTERIZADO PORQUE comprende además otro agente anti-VHC.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, CARACTERIZADO 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.
15. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, CARACTERIZADO PORQUE contiene además interferón tratado con PEG.
16. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, CARACTERIZADO PORQUE comprende además otro agente antiviral, antibacteriano, antifúngico o anticanceroso, o un modulador inmune.

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

RESUMEN

Compuestos de Fórmula I,



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.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA 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) **Joel D Moore; Datong Tang; Yat Sun Or; Zhe Wang**

(74) Apoderado: **DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

(30) Prioridad	(31) N° Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	11/499,844	04/08/2006	US
		04/08/2006	US
	11/832,893	02/08/2007	US

(54) Título: **PIRIDAZINONILOS MACROCICLICOS COMO INHIBIDORES DE SERINA PROTEASA DE HEPATITIS C**

131



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-080060- -00000-0000

Fecha: 2007-08-06 14:19:12 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 130

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)	(/)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	(X)	(/)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	(X)	(/)
- Descripción de la invención	(X)	(/)
- Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	(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: Claudio M. Neva C.

Fecha: _____