(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 335 887**

(51) Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07K 5/08 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **04750236 .4**
(96) Fecha de presentación : **16.04.2004**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1615613**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **18.01.2006**

(54) Título: **Compuestos macrocíclicos de quinoxalinilo que inhiben las serina proteasas de la hepatitis C.**

(30) Prioridad: **18.04.2003 US 418759**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.04.2010

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.04.2010

(73) Titular/es: **Enanta Pharmaceuticals, Inc.**
500 Arsenal Street
Watertown, Massachusetts 02472, US

(72) Inventor/es: **Nakajima, Suanne;**
Sun, Ying;
Tang, Datong;
Xu, Gouyou;
Porter, Brian;
Or, Yat, Sun;
Wang, Zhe y
Miao, Zhenwei

(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Compuestos macrocíclicos de quinoxalinilo que inhiben las serina proteasas de la hepatitis C.

Campo técnico

La presente invención se relaciona con nuevos macrociclos que tienen actividad contra el virus de la hepatitis C (VCH) y útiles en el tratamiento de infecciones causadas por el VCH. Más particularmente, la invención se relaciona con los compuestos macrocíclicos, las composiciones que contienen tales compuestos y con los métodos para usar los mismos, así como con los procesos para hacer tales compuestos.

Antecedentes de la invención

El VCH es la principal causa de la hepatitis no A, no B y es un problema creciente y severo de salud pública tanto en el mundo desarrollado como en desarrollo. Se estima que el virus infecta a más de 200 millones de personas en todo el mundo, sobrepasando el número de personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) en cerca de cinco veces. Los pacientes infectados con el VCH, debido al alto porcentaje de personas afectadas con infecciones crónicas, son un riesgo elevado de desarrollar cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular subsecuente y enfermedad hepática terminal. El VCH es la causa más frecuente de cáncer hepatocelular y la causa de que los pacientes requieran trasplantes de hígado en el mundo occidental.

Existen considerables barreras para el desarrollo de agentes terapéuticos contra el VCH, las cuales incluyen, pero no están limitadas a, la persistencia del virus, la diversidad genética del virus durante la replicación en el hospedero, la alta tasa de incidencia del virus desarrollando mutantes resistentes a los fármacos, y la carencia de sistemas de cultivo infecciosos reproducibles y modelos animales pequeños para la replicación y patogénesis del VCH. En la mayoría de los casos, dado el curso moderado de la infección y la compleja biología del hígado, se debe dar una consideración cuidadosa a los fármacos antivirales, los cuales probablemente tengan efectos secundarios significativos.

Solamente dos terapias aprobadas para la infección por el VCH están actualmente disponibles. El régimen de tratamiento original generalmente incluye un curso de 3-12 meses de interferón-α (IFN-α) intravenoso, mientras que un nuevo tratamiento de segunda generación aprobado incluye el tratamiento conjunto con el IFN-α e imitaciones de los nucleósidos antivirales generales como la ribavirina. Ambos tratamientos sufren los efectos secundarios relacionados con el interferón así como una baja eficacia contra las infecciones por el VCH. Existe una necesidad de desarrollar agentes antivirales efectivos para el tratamiento de la infección por el VCH debido a la pobre tolerabilidad y decepcionante eficacia de las terapias existentes.

En una población de pacientes donde la mayoría de las personas son crónicamente infectadas y asintomáticas y los pronósticos son desconocidos, un fármaco efectivo deseablemente posee significativamente menos efectos secundarios que los tratamientos actualmente disponibles. La proteína-3 no estructural (NS3) de la hepatitis C es una enzima proteolítica requerida para el procesamiento de la poliproteína viral y en consecuencia la replicación viral. A pesar del enorme número de variantes virales asociadas con la infección por el VCH, el sitio activo de la proteasa NS3 se mantiene altamente conservado haciendo así que la inhibición sea un modo atractivo de intervención. Un éxito reciente en el tratamiento del HIV con inhibidores de proteasa soporta el concepto de que la inhibición de la NS3 es una llave clave en la batalla contra el VCH.

El VCH es un virus de ARN del tipo flaviridae. El genoma del VCH está envuelto y contiene una molécula de ARN de hebra simple compuesta por cerca de 9600 pares de base. La misma codifica un polipéptido compuesto por aproximadamente 3010 amino ácidos.

La poliproteína VCH es procesada por la peptidasa viral y el hospedero en 10 péptidos discretos que sirven para una variedad de funciones. Existen tres proteínas estructurales, C, E1 y E2. La proteína P7 es de función desconocida y está compuesta por una secuencia altamente variable. Existen seis proteínas no estructurales. La NS2 es una metaloproteinasa dependiente del zinc que funciona en conjunto con una porción de la proteína NS3. La NS3 incorpora dos funciones catalíticas (separadas de su asociación con la NS2): una serina proteasa en el extremo N-terminal, que requiere la NS4A como un cofactor, y una función helicasa dependiente de la ATP en el terminal carboxil. La NS4A es un cofactor estrechamente asociado pero no covalente de la serina proteasa.

La proteasa NS3.4A es responsable de la escisión de cuatro sitios en la poliproteína viral. La escisión de NS3-NS4A es autocatalítica, ocurriendo en cis. Las tres hidrólisis restantes, NS4A-NS4B, NS4B-NS5A y NS5A-NS5B ocurren todas en trans. La NS3 es una serina proteasa la cual es estructuralmente clasificada como una proteasa tipo quimotripsina. Aunque la serina proteasa NS posee actividad proteolítica por sí misma, la enzima de proteasa VCH no es una enzima eficiente en términos de catalizar la escisión de la poliproteína. Ha sido mostrado que una región hidrofóbica central de la proteína NS4A es requerida para este mejoramiento. La formación del complejo de la proteína NS3 con NS4A parece necesaria para los eventos de procesamiento, mejorando la eficacia proteolítica en todos los sitios.

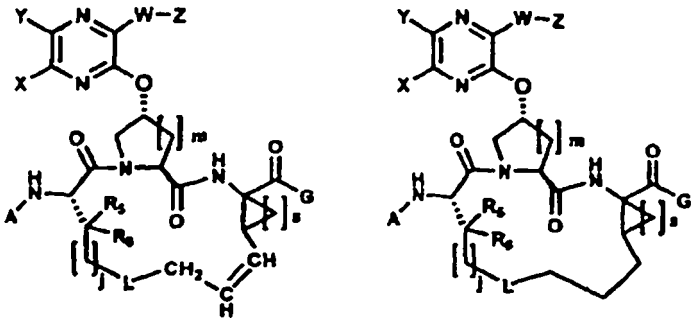
Una estrategia general para el desarrollo de agentes antivirales es inactivar las enzimas viralmente codificadas, incluyendo la NS3, que son esenciales para la replicación del virus. Los esfuerzos actuales dirigidos hacia el descu-

brimiento de inhibidores de la proteasa NS3 fueron revisados por S. Tan, A. Pause, Y. Shi, N. Sonenberg, Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies, *Nature Rev. Drug Discov*., **1**, 867-881 (2002). Otras divulgaciones de patentes que describen la síntesis de inhibidores de proteasa del VCH son: WO 00/59929 (2000); WO 99/07733 (1999); WO 00/09543 (2000); WO 99/50230 (1999); US5861297 (1999); y US2002/0037998 (2002).

Resumen de la invención

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos macrocíclicos y con los métodos de tratar una infección por hepatitis C en un sujeto necesitado de tal terapia con dichos compuestos macrocíclicos. La presente invención además se relaciona con las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en combinación con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

En una realización de la presente invención están los compuestos divulgados representados por las Fórmulas I y II, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(I) o (II)

Donde

A es independientemente seleccionado de hidrógeno; -(C=O)-O-R_1, -(C=O)-R_2, -C(=O)-NH-R_2, -C(=S)-NH-R_2, o -$S(O)_2$-R_2; G es independientemente seleccionado de -OH, -O-(C_1-C_{12} alquil), -$NHS(O)_2$-R_1, -(C=O)-R_2, -(C=O)-O-R_1, o -(C=O)-NH-R_2; L está ausente o es independientemente seleccionado de:

-S, -SCH_2-, -SCH_2CH_2-, -$S(O)_2$-, -$S(O)_2CH_2CH_2$-, -S(O)-, -$S(O)CH_2CH_2$-, -O-, -OCH_2-, -OCH_2CH_2-, -(C=O)-CH_2-, -$CH(CH_3)CH_2$-, -$CFHCH_2$-, o -CF_2CH_2-;

X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman una mitad cíclica seleccionada de aril, aril sustituido, heteroaril, o heteroaril sustituido;

W está ausente, o es independientemente seleccionado de -O-, -S-, -NH-, -C(O)NR_1- o -NR_1-;

Z es independientemente seleccionado de hidrógeno, -CN, -SCN, -NCO, -NCS, -$NHNH_2$, N_3, halógeno, -R_4, -C_3-C_{12} cicloalquil, sustituido -C_3-C_{12} cicloalquil, aril, aril sustituido, heteroaril, heteroaril sustituido, heterocicloalquil, heterocicloalquil sustituido, o -NH-N=CH(R_1);

Cada R_1 es independientemente seleccionado de hidrógeno, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 alquil sustituido, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquenil sustituido, C_2-C_6 alquinil, C_2-C_6 alquinil sustituido, C_3-C_{12} cicloalquil, C_3-C_{12} cicloalquil sustituido, aril, aril sustituido, arilalquil, arilalquil sustituido, heteroaril, heteroaril sustituido, heteroarilalquil, heteroarilalquil sustituido, heterocicloalquil, o heterocicloalquil sustituido;

Cada R_2 es independientemente seleccionado de hidrógeno, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 alquil sustituido, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquenil sustituido, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 alquinil sustituido, C_3-C_{12} cicloalquil, C_3-C_{12} cicloalquil sustituido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, aril, aril sustituido, arilalquil, arilalquil sustituido, heteroaril, heteroaril sustituido, heteroarilalquil, heteroarilalquil sustituido, heterocicloalquil, o heterocicloalquil sustituido; Cada R_4 es independientemente seleccionado de:

(i) -C_1-C_6 alquil que contiene 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, aril, aril sustituido, heteroaril, o heteroaril sustituido,

(ii) -C_2-C_6 alquenil que contiene 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, aril, aril sustituido, heteroaril, o heteroaril sustituido;

(iii) -C_2-C_6 alquinil que contiene 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, aril, aril sustituido, heteroaril, o heteroaril sustituido;

R_5 y R_6 son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o metil;

j = 0, 1, 2, 3, ó 4;

m = 0, 1, ó 2; y

s = 0, 1 ó 2.

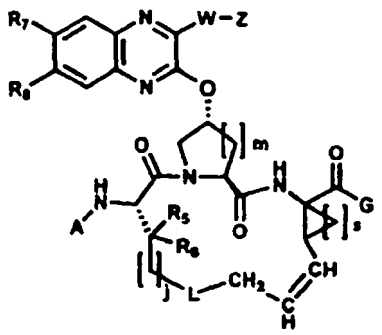
Descripción detallada de la invención

Una primera realización de la invención es un compuesto representado por la Fórmula I como fue descrito anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, sola o en combinación con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

Una segunda realización de la invención es un compuesto representado por la Fórmula II como fue descrito anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, sola o en combinación con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

Un subgénero representativo de la invención incluye:

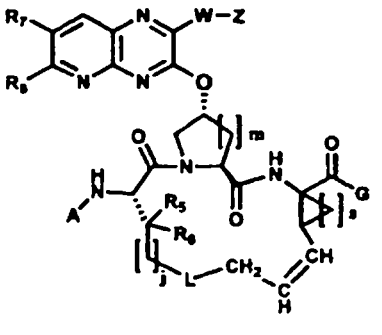
Un compuesto de la Fórmula III:



(III)

donde R_7 y R_8 son independientemente seleccionados de R_4; y

Un compuesto de la Fórmula IV:



(IV)

donde R_7 y R_8 son independientemente seleccionados de R_4;

Un compuesto de la Fórmula I, II, III, o IV donde W está ausente y Z es tiofenil;

Un compuesto de la Fórmula I, II, III o IV donde W es -CH=CH- y Z es tiofenil;

Un compuesto de la Fórmula I, III, o IV donde L está ausente, R_5 y R_6 son hidrógeno, j = 3, m = 1, y s =1;

Los compuestos representativos de la invención incluyen, los siguientes compuestos:

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = 2-(formamido)-tiazol-4-il, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = etil, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = fenil, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = 4-metoxifenil, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = 4-etoxifenil, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = 5-bromotiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = 2-pirid-3-il etilenil, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = 3,4-Dimetoxi-fenil, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = 2-tiofen-2-il etilenil, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = indol-2-il, j = 3, m = s =1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = 1*H*-indol-3-il metil, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = furan-2-il, j = 3, m = s =1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = 1*H*-benzoimidazol-2-il, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula 1, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z =1*H*-imidazol-2-il-metil, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OEt, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = cloro, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-3-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = 2-pirid-3-il acetilenil, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z =2,3-dihidrobenzofuran-5-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W = -NH-, Z = propargil, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W = -N(etil), Z = bencil, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

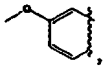
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W = -NH-, Z = pirid-3-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tetrazolil, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

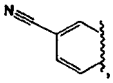
El compuesto de la Fórmula 1, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = morfolino, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

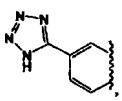
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W = -O-, Z = tiofen-3-il-metil, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son , W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

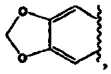
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son , W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

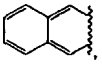
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son , W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

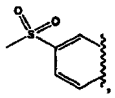
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son , W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

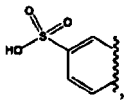
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son , W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

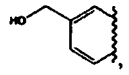
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son , W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

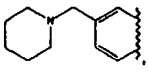
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son , W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

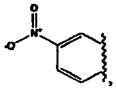
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son , W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

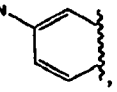
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son , W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son , W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

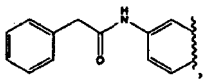
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son , W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

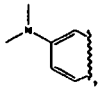
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son , W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son , W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

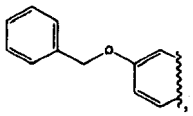
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son , W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

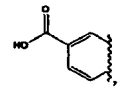
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son , W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

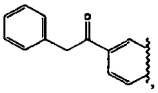
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3,m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

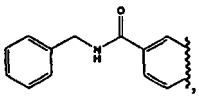
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

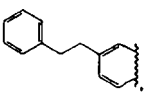
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

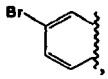
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

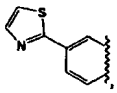
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

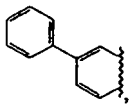
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

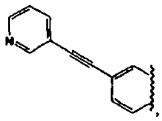
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

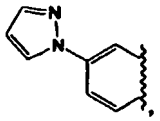
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OEt, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula 1, donde A = -(C=O)-O-R^1, donde R^1 = ciclopentil, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, donde R^1 = ciclobutil, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, donde R^1 = ciclohexil, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, donde R^1 = , G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, donde R^1 = , G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, donde R^1 = , G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-R^1, donde R^1 = ciclopentil, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-NH-R^1, donde R^1 = ciclopentil, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=S)-NH-R^1, donde R^1 = ciclopentil, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -$S(O)_2$-R^1, donde R^1 = ciclopentil, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, R^1 = ciclopentil, G = -O-fenetil, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, R^1 = ciclopentil, G = -NH-fenetil, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, R^1 = ciclopentil, G = -NH$S(O)_2$-fenetil, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, R^1 = ciclopentil, G = -(C=O)-OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, R^1 = ciclopentil, G = -(C=O)-O-fenetil, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, R^1 = ciclopentil, G = -(C=O)-NH-fenetil, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula 1, donde A = -(C=O)-O-R^1, R^1 = ciclopentil, G = -(C=O)-NH-$S(O)_2$-bencil, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = -(C=O)CH_2-, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = -$CH(CH_3)CH_2$-, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = -O-, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, R_5 = metil, y R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = -S-, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, R_5 = metil, y R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = -S(O)-, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, R_5 = metil, y R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = -$S(O)_2$, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, R_5 = metil, y R_6 = hidrógeno;

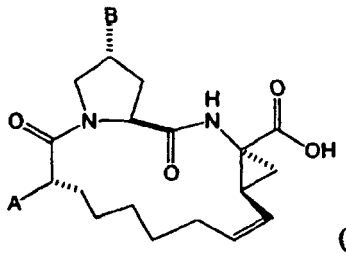
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = -SCH_2CH_2-, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, R_5 = metil, y R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = CF_2CH_2, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = -$CHFCH_2$-, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno; y

El compuesto de la Fórmula II, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.

Los compuestos adicionales de la invención son aquellos de la Fórmula V:

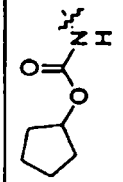
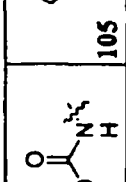
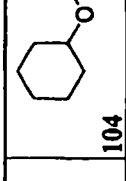
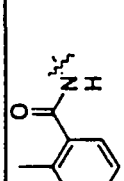
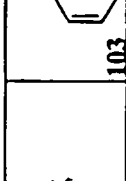
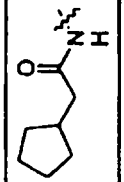
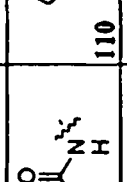
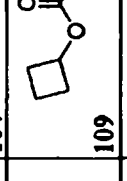
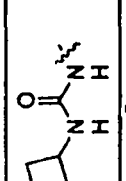
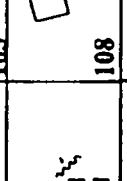
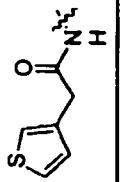
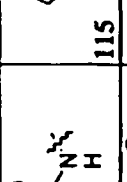
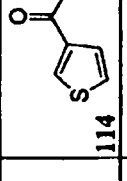
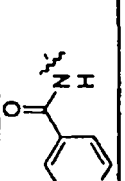
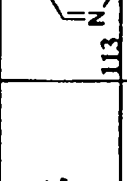
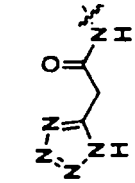
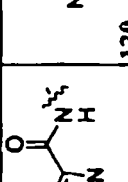
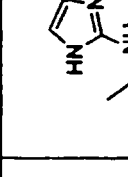
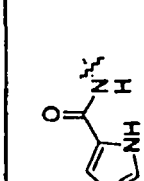
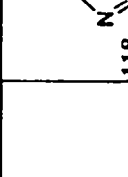
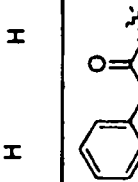
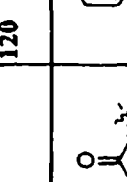
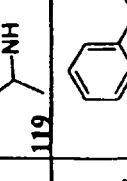
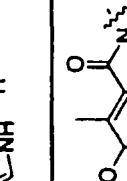
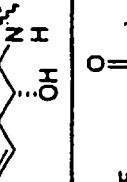
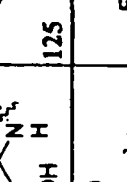
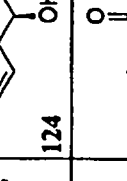
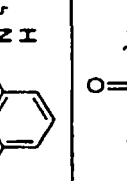
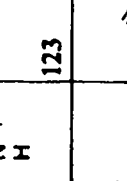
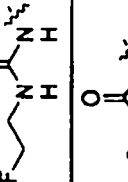
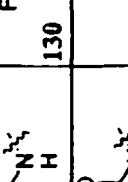
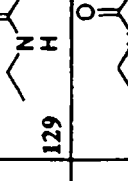
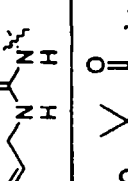
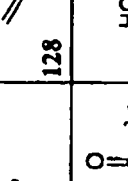


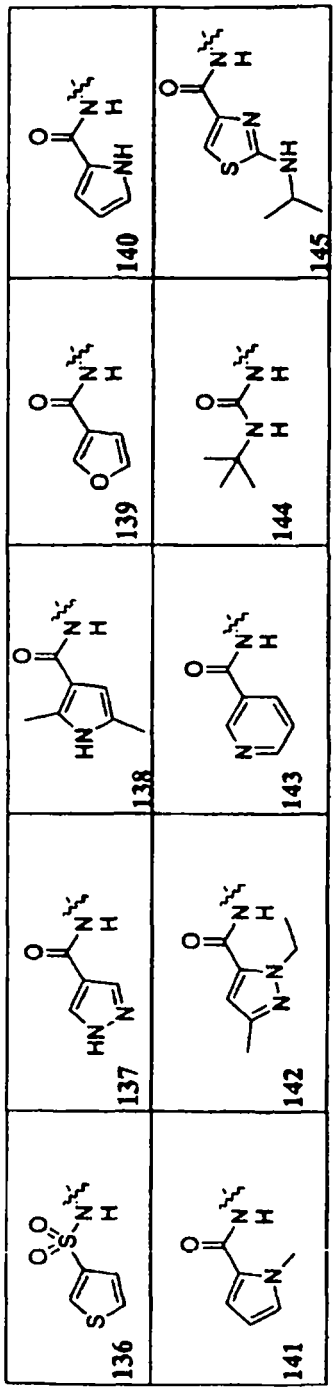
(V)

donde A y B son como los definidos en las tablas de Matriz A y Matriz B aquí. Las tablas de la Matriz A y la Matriz B a continuación exponen los sustituyentes presentes en la estructura núcleo anillo mostrada en la fórmula (V) la cual cuando un sustituyente A es seleccionado de la Matriz A y un sustituyente B es seleccionado de la Matriz B un compuesto adicional de la invención es descrito. Los compuestos son formados seleccionando cada elemento de la Matriz A con cualquier elemento de la Matriz B para llegar a un macrociclo A, B sustituido de la Fórmula V. Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula V, donde A es el elemento 101 de la Matriz A y B es el elemento 301 de la Matriz B, es designado por el número 101301.

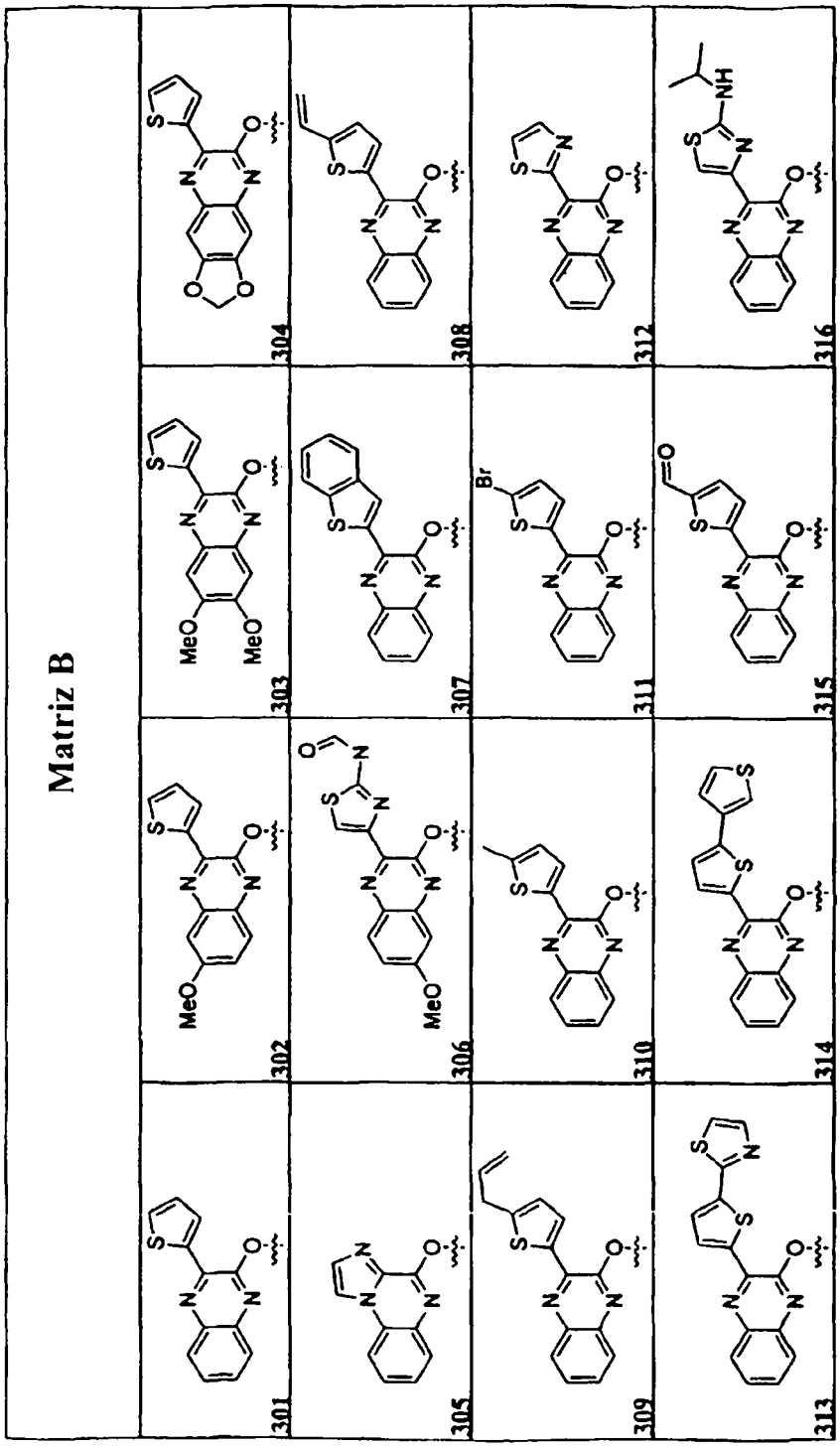
De esta manera, la invención incluye los compuestos de la Fórmula V y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde A es cualquier elemento en la Matriz A y B es cualquier elemento de la Matriz B.

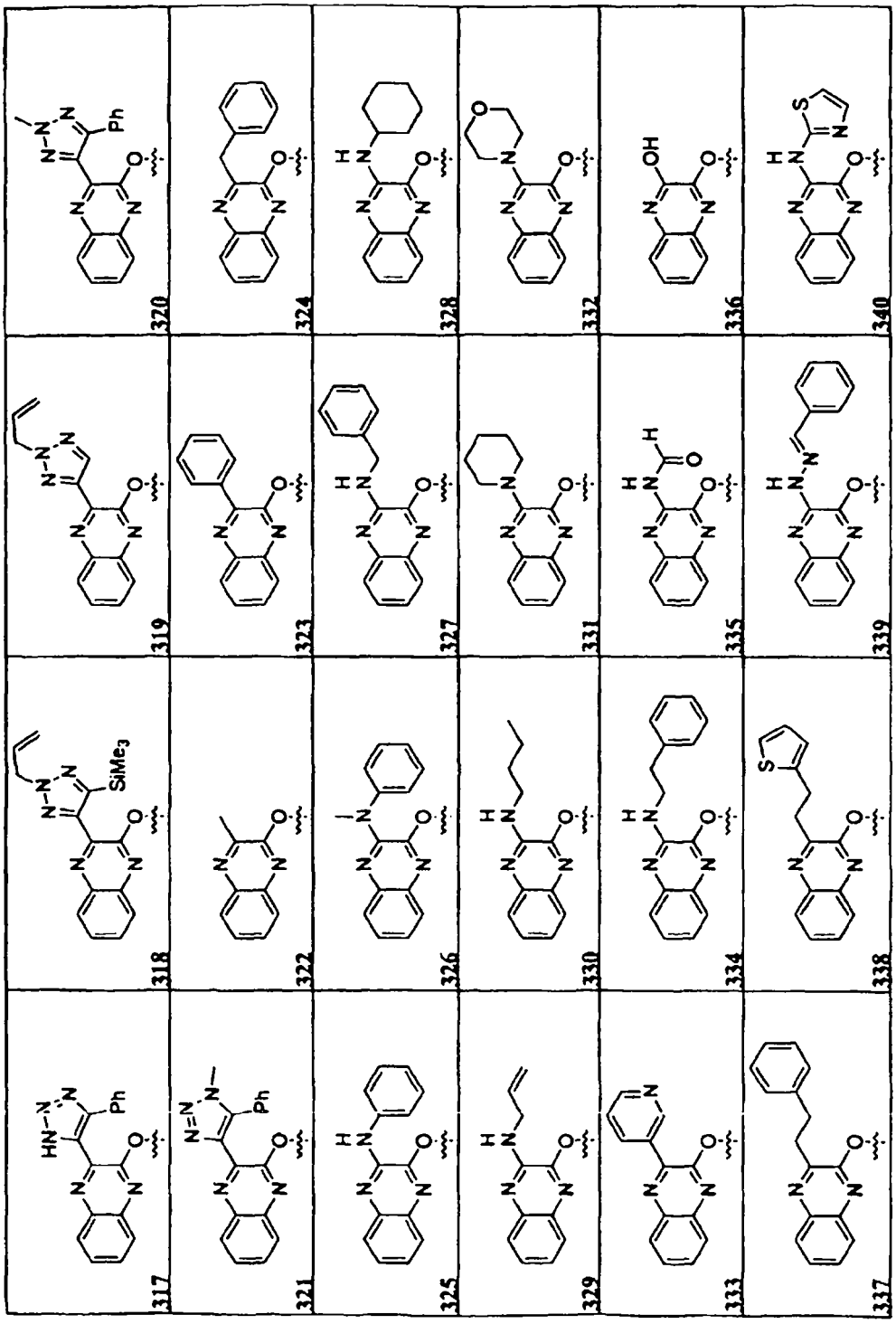
Los compuestos específicos incluyen, los siguientes: 101301; 101358; 101306; 101302; 101322; 101311; 101325; 101303; 103304; 101326; 101327; 101330; 101331; 101332; 101335; 101336; 101348; 101340; 101334; 101348; 101359; 101328; 101360; 101361; 101362; 101329; 105301; 123301; 112301; 124301; 109301; 122301; 111301; 114301; 107301; 104301; 101324; 101304; 101355; 101356; 101307; 101357; 101347; 101352; 110301; 101364; 101308; 101309; 128301; 124301; 113301; 143301; 115301; 101367; 101368; 101323; 101317; 108301; 101318; 101319; 101351; 101353; 101349; 118301; 120301; 101333; 101320; 101321; 129301; 121301; 117301; 123352; 101347; 101350; 107365; 101313; 145301; 101366; 101354; 101343; 101314; 101339; 101341; 107341; 114341; 106301; 144301; 126301; 127301; 130301; 116301; 102301; 140301; 141301; 139301; 138301; 142301; 137301; 135301; 134301; 133301; 131301; 132301; 136301; 101345; 101344; 101342; 105316; 107316; 101315; 101346; 101337; 116365; y 101338.

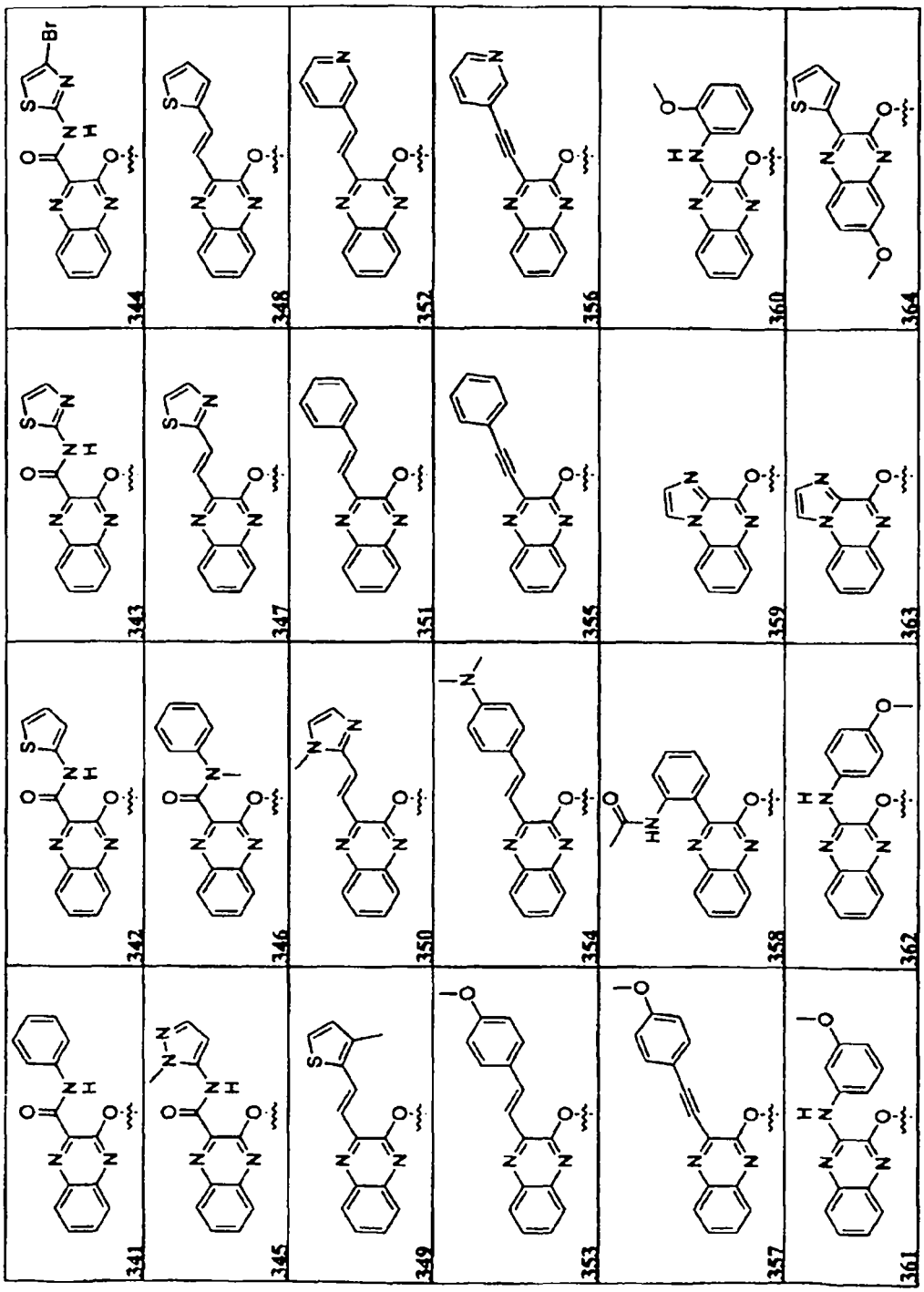
Matriz A					
 101	 102	 103	 104	 105	
 106	 107	 108	 109	 110	
 111	 112	 113	 114	 115	
 116	 117	 118	 119	 120	
 121	 122	 123	 124	 125	
 126	 127	 128	 129	 130	
 131	 132	 133	 134	 135	

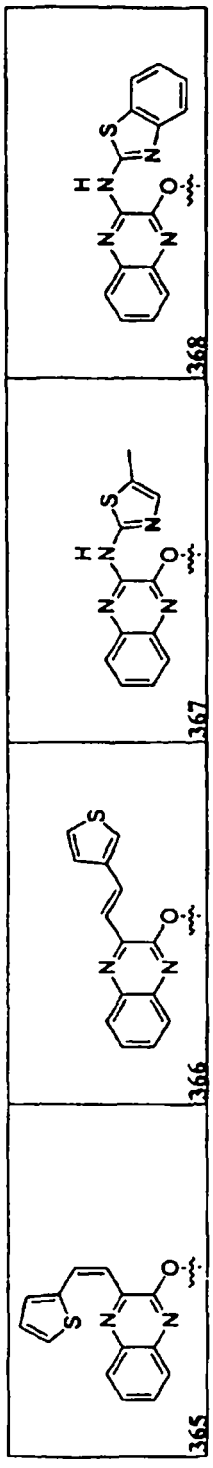

140
145
139
144
138
143
137
142
136
141

Matriz B


MeO
MeO
MeO
Br
O
NH
S
N
O
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316




344
348
352
356
360
364
343
347
351
355
359
363
342
346
350
354
358
362
341
345
349
353
357
361


368
367
366
365

De acuerdo con una realización alternativa, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden adicionalmente contener otros agentes contra el VCH. Los ejemplos de agentes contra el VCH incluyen, el interferón α, interferón β, ribavirina, y amantadina. Para más detalles ver S. Tan, A. Pause, Y. Shi, N. Sonenberg, Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies, *Nature Rev. Drug Discov.*, **1**, 867-881 (2002); WO 00/59929 (2000); WO 99/07733 (1999); WO 00/09543 (2000); WO 99/50230 (1999); US5861297 (1999); y US2002/0037998 (2002).

De acuerdo con una realización adicional, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener adicionalmente otros inhibidores de proteasa VCH.

De acuerdo con aún otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden adicionalmente comprender inhibidor(es) de otros blancos en el ciclo de vida del VCH, incluyendo la helicasa, la polimerasa, la metaloproteasa, y el sitio interno de entrada del ribosoma (IRES).

De acuerdo con una realización adicional, la presente invención incluye el uso de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las infecciones por hepatitis C en un sujeto necesitado de tal tratamiento. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son usadas en una cantidad viralmente efectiva contra el VCH o una cantidad inhibidora.

Una realización adicional de la presente invención incluye los métodos de tratamiento de muestras biológicas contactando las muestras biológicas con los compuestos de la presente invención.

Definiciones

A continuación están relacionadas las definiciones de varios términos usados para describir esta invención. Estas definiciones se aplican para los términos tal y como son usados en toda esta especificación y en las reivindicaciones, a menos que se limiten de otra manera en los ejemplos específicos, individualmente o como parte de un grupo mayor.

Los términos "C_1-C_3 alquil", "C_1-C_6 alquil" o "C_1-C_{12} alquil", como son usados aquí, se refieren a radicales hidrocarburos de cadena lineal o ramificada, saturados que contienen entre uno y tres, uno y doce, o uno y seis átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos de radicales C_1-C_3 alquil incluyen los radicales metil, etil, propil e isopropil; los ejemplos de radicales C_1-C_6 alquil incluyen los radicales metil, etil, propil, isopropil, *n*-butil, *tert*-butil, neopentil y n-hexil; y los ejemplos de radicales C_1-C_{12} alquil incluyen, los radicales etil, propil, isopropil, n-hexil, octil, decil, dodecil.

El término "alquil sustituido", como es usado aquí, se refiere a un grupo "C_2-C_{12} alquil" o "C_1-C_6 alquil" sustituido por reemplazo independiente de uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno de este con F, Cl, Br, I, OH, NO_2, CN, C_1-C_6-alquil-OH, C(O)-C_1-C_6-alquil, C(O)H, OCH_2-C_3-C_{12}-cicloalquil, C(O)-aril, C(O)-heteroaril, CO_2-alquil, CO_2-aril, CO_2-heteroaril, $CONH_2$, CONH-C_1-C_6-alquil, CONH-aril, CONH-heteroaril, OC(O)-C_1-C_6-alquil, OC(O)-aril, OC(O)-heteroaril, OCO_2-alquil, OCO_2-aril, OCO_2-heteroaril, $OCONH_2$, OCONH-C_1-C_6-alquil, OCONH-aril, OCONH-heteroaril, NHC(O)H, NHC(O)-C_1-C_6-alquil, NHC(O)-aril, NHC(O)-heteroaril, $NHCO_2$-alquil, $NHCO_2$-aril, $NHCO_2$-heteroaril, $NHCONH_2$, NHCONH-C_1-C_6-alquil, NHONH-aril, NHCONH-heteroaril, SO_2-C_1-C_6-alquil, SO_2-aril, SO_2-heteroaril, SO_2NH_2, SO_2NH-C_1-C_6-alquil, SO_2NH-aril, SO_2NH-heteroaril, CF_3, CH_2CF_3, $CHCl_2$, CH_2NH_2, $CH_2SO_2CH_3$, C_1-C_6 alquil, halo alquil, C_3-C_{12} cicloalquil, C_3-C_{12} cicloalquil sustituido, aril, aril sustituido, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterocicloalquil, bencil, benciloxi, ariloxi, heteroariloxi, C_1-C_6-alcoxi, metoximetoxi, metoxietoxi, amino, bencilamino, arilamino, heteroarilamino, C_1-C_3-alquilamino, di-C_1-C_3-alquilamino, tio, ariltio, heteroariltio, benciltio, C_1-C_6-alquiltio, o metiltiometil.

Los términos "C_2-C_{12} alquenil" o "C_2-C_6 alquenil", como son usados aquí, denotan un grupo monovalente derivado de una mitad hidrocarburo que contiene de dos a doce o de dos a seis átomos de carbono teniendo al menos un doble enlace carbono-carbono mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno simple. Los grupos alquenil incluyen, por ejemplo, etenil, propenil, butenil, 1-metil-2-buten-1-il, y similares.

El término "alquenil sustituido", como es usado aquí, se refiere a un grupo "C_2-C_{12} alquenil" o "C_2-C_6 alquenil" sustituido por reemplazo independiente de uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno de este con F, Cl, Br, I, OH, NO_2, CN, C_1-C_6-alquil-OH, C(O)-C_1-C_6-alquil, OCH_2-C_3-C_{12}-cloalquil, C(O)H, C(O)-aril, C(O)-heteroaril, CO_2-alquil, CO_2-aril, CO_2-heteroaril, $CONH_2$, CONH-C_1-C_6-alquil, CONH-aril, CONH-heteroaril, OC(O)-C_1-C_6-alquil, OC(O)-aril, OC(O)-heteroaril, OCO_2-alquil, OCO_2-aril, OCO_2-heteroaril, $OCONH_2$, OCONH-C_1-C_6-alquil, OCONH-aril, OCONH-heteroaril, NHC(O)H, NHC(O)-C_1-C_6-alquil, NHC(O)-aril, NHC(O)-heteroaril, $NHCO_2$-alquil, $NHCO_2$-aril, $NHCO_2$-heteroaril, $NHCONH_2$, NHCONH-C_1-C_6-alquil, NHCONH-aril, NHCONH-heteroaril, SO_2-C_1-C_6-alquil, SO_2-aril, SO_2-heteroaril, SO_2NH_2, SO_2NH-C_1-C_6-alquil, SO_2NH-aril, SO_2NH-heteroaril, CF_3, CH_2CF_3, $CHCl_2$, CH_2NH_2, $CH_2SO_2CH_3$, C_1-C_6 alquil, halo alquil, C_3-C_{12} cicloalquil, sustituido C_3-C_{12} cicloalquil, aril, aril sustituido, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterocicloalquil, bencil, benciloxi, ariloxi, heteroariloxi, C_1-C_6-alcoxi, metoximetoxi, metoxietoxi, amino, bencilamino, arilamino, heteroarilamino, C_1-C_3-alquilamino, di-C_1-C_3-alquilamino, tio, ariltio, heteroariltio, benciltio, C_1-C_6-alquiltio, o metiltiometil.

Los términos "C_2-C_{12} alquinil" o "C_2-C_6 alquinil", como son usados aquí, denotan un grupo monovalente derivado de uno que contiene de dos a doce o de dos a seis átomos de carbono teniendo al menos un triple enlace carbono-

carbono mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno simple. Los grupos alquinil representativos incluyen, por ejemplo, etinil, 1-propinil, 1-butinil, y similares.

El término "alquinil sustituido", como es usados aquí, se refiere a un grupo "C_2-C_{12} alquinil" o "C_1-C_6 alquinil" sustituido por reemplazo independiente de uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno de este con F, Cl, Br, I, OH, NO_2, CN, C_1-C_6-alquil-OH, C(O)-C_1-C_6-alquil, OCH_2-C_3-C_{12}-cicloalquil, C(O)H, C(O)-aril, C(O)-heteroaril, CO_2-alquil, CO_2-aril, CO_2-heteroaril, $CONH_2$, CONH-C_1-C_6-alquil, CONH-aril, CONH-heteroaril, OC(O)-C_1-C_6-alquil, OC(O)-aril, OC(O)-heteroaril, OCO_2-alquil, OCO_2-aril, OCO_2-heteroaril, $OCONH_2$, OCONH-C_1-C_6-alquil, OCONH-aril, OCONH-heteroaril, NHC(O)H, NHC(O)-C_1-C_6-alquil, NHC(O)-aril, NHC(O)-heteroaril, $NHCO_2$-alquil, $NHCO_2$-aril, $NHCO_2$-heteroaril, $NHCONH_2$, NHCONH-C_1-C_6-alquil, NHCONH-aril, NHCONH-heteroaril, SO_2-C_1-C_6-alquil, SO_2-aril, SO_2-heteroaril, SO_2NH_2, SO_2NH-C_1-C_6-alquil, SO_2NH-aril, SO_2NH-heteroaril, CF_3, CH_2CF_3, $CHCl_2$, CH_2NH_2, $CH_2SO_2CH_3$, C_1-C_6 alquil, halo alquil, C_3-C_{12} cicloalquil, sustituido C_3-C_{12} cicloalquil, aril, aril sustituido, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterocicloalquil, bencil, benciloxi, ariloxi, heteroariloxi, C_1-C_6-alcoxi, metoximetoxi, metoxietoxi, amino, bencilamino, arilamino, heteroarilamino, C_1-C_3-alquilamino, di-C_1-C_3-alquilamino, tio, ariltio, heteroariltio, benciltio, C_1-C_6-alquiltio, o metiltiometil.

El término "C_1-C_6 alcoxi", como es usado aquí, se refiere a un grupo C_1-C_6 alquil, como se definió anteriormente, unido a la mitad molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos de C_1-C_6-alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *tert*-butoxi, neopentoxi y n-hexoxi.

Los términos "halo" y "halógeno", como son usados aquí, se refieren a un átomo seleccionado de fluoro, cloro, bromo y yodo.

El término "aril", como es usado aquí, se refiere a un sistema de anillos carbocíclico mono o bicíclico que tiene uno o dos anillos aromáticos incluyendo, fenil, naftil, tetrahidronaftil, indanil, indenil y similares.

El término "aril sustituido", como es usado aquí, se refiere a un grupo aril, como es definido aquí, sustituido por reemplazo independiente de uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno de este con F, Cl, Br, I, OH, NO_2, CN, C_1-C_6-alquil-OH, C(O)-C_1-C_6-alquil, OCH_2-C_3-C_{12}-cicloalquil, C(O)H, C(O)-aril, C(O)-heteroaril, CO_2-alquil, CO_2-aril, CO_2-heteroaril, $CONH_2$, CONH-C_1-C_6-alquil, CONH-aril, CONH-heteroaril, OC(O)-C_1-C_6-alquil, OC(O)-aril, OC(O)-heteroaril, OCO_2-alquil, OCO_2-aril, OCO_2-heteroaril, $OCONH_2$, OCONH-C_1-C_6-alquil, OCONH-aril, OCONH-heteroaril, NHC(O)H, NHC(O)-C_1-C_6-alquil, NHC(O)-aril, NHC(O)-heteroaril, $NHCO_2$-alquil, $NHCO_2$-aril, $NHCO_2$-heteroaril, $NHCONH_2$, NHCONH-C_1-C_6-alquil, NHCONH-aril, NHCONH-heteroaril, SO_2-C_1-C_6-alquil, SO_2-aril, SO_2-heteroaril, SO_2NH_2, SO_2NH-C_1-C_6-alquil, SO_2NH-aril, SO_2NH-heteroaril, CF_3, CH_2CF_3, $CHCl_2$, CH_2NH_2, CH_2SO_2CH3, C_1-C_6 alquil, halo alquil, C_3-C_{12} cicloalquil, C_3-C_{12} cicloalquil sustituido, aril, aril sustituido, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterocicloalquil, bencil, benciloxi, ariloxi, heteroariloxi, C_1-C_6-alcoxi, metoximetoxi, metoxietoxi, amino, bencilamino, arilamino, heteroarilamino, C_1-C_3-alquilamino, di-C_1-C_3-alquilamino, tio, ariltio, heteroariltio, benciltio, C_1-C_6-alquiltio, o metiltiometil.

El término "arilalquil", como es usado aquí, se refiere a un residuo C_1-C_3 alquil o C_1-C_6 alquil unido a un anillo arilo. Los ejemplos incluyen, bencil, fenetil y similares.

El término "arilalquil sustituido", como es usado aquí, se refiere a un grupo arilalquil, como se definió anteriormente, sustituido por reemplazo independiente de uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno de este con F, Cl, Br, I, OH, NO_2, CN, C_1-C_6-alquil-OH, C(O)-C_1-C_6-alquil, OCH_2-C_3-C_{12}-cicloalquil, C(O)H, C(O)-aril, C(O)-heteroaril, CO_2-alquil, CO_2-aril, CO_2-heteroaril, $CONH_2$, CONH-C_1-C_6-alquil, CONH-aril, CONH-heteroaril, NHC(O)H, OC(O)-C_1-C_6-alquil, OC(O)-aril, OC(O)-heteroaril, OCO_2-alquil, OCO_2-aril, OCO_2-heteroaril, $OCONH_2$, OCONH-C_1-C_6-alquil, OCONH-aril, OCONH-heteroaril, NHC(O)-C_1-C_6-alquil, NHC(O)-aril, NHC(O)-heteroaril, $NHCO_2$-alquil, $NHCO_2$-aril, $NHCO_2$-heteroaril, $NHCONH_2$, NHCONH-C_1-C_6-alquil, NHCONH-aril, NHCONH-heteroaril, SO_2-C_1-C_6-alquil, SO_2-aril, SO_2-heteroaril, SO_2NH_2, SO_2NH-C_1-C_6-alquil, SO_2NH-aril, SO_2NH-heteroaxil, CF_3, CH_2CF_3, $CHCl_2$, CH_2NH_2, $CH_2SO_2CH_3$, C_1-C_6 alquil, halo alquil, C_3-C_{12} cicloalquil, C_3-C_{12} cicloalquil sustituido, aril, aril sustituido, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterocicloalquil, bencil, benciloxi, ariloxi, heteroariloxi, C_1-C_6-alcoxi, metoximetoxi, metoxietoxi, amino, bencilamino, arilamino, heteroarilamino, C_1-C_3-alquilamino, di-C_1-C_3-alquilamino, tio, ariltio, heteroariltio, benciltio, C_1-C_6alquiltio, o metiltiometil.

El término "heteroaril", como es usado aquí, se refiere a un radical aromático mono, bi o tricíclico o un anillo que tiene de cinco a diez átomos en el anillo de los cuales un átomo del anillo es seleccionado de S, O y N; cero, uno o dos átomos del anillo son heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de S, O y N; y los átomos del anillo restantes son carbono. El heteroaril incluye, piridinil, pirazinil, pirimidinil, pirrolil, pirazolil, imidazolil, tiazolil, oxazolil, isooxazolil, tiadiazolil, oxadiazolil, tiofenil, furanoil, quinolinil, isoquinolinil, bencimidazolil, benzooxazolil, quinoxalinil, y similares.

El término "heteroaril sustituido", como es usado aquí, se refiere a un grupo heteroaril como es definido aquí, sustituido por reemplazo independiente de uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno de este con F, Cl, Br, I, OH, NO_2, CN, C_1-C_6-alquil-OH, C(O)-C_1-C_6-alquil, OCH_2-C_3-C_{12}-cicloalquil, C(O)H, C(O)-aril, C(O)-heteroaril, CO_2-alquil, CO_2-aril, CO_2-heteroaril, $CONH_2$, CONH-C_1-C_6-alquil, CONH-aril, CONH-heteroaril, OC(O)-C_1-C_6-alquil, OC(O)-aril, OC(O)-heteroaril, OCO_2-alquil, OCO_2-aril, OCO_2-heteroaril, $OCONH_2$, OCONH-C_1-C_6-alquil, OCONH-aril, OCONH-heteroaril, NHC(O)H, NHC(O)-C_1-C_6-alquil, NHC(O)-aril, NHC(O)-heteroaril, $NHCO_2$-alquil, $NHCO_2$-

aril, $NHCO_2$-heteroaril, $NHCONH_2$, NHCONH-C_1-C_6-alquil, NHCONH-aril, NHCONH-heteroaril, SO_2-C_1-C_6-alquil, SO_2-aril, SO_2-heteroaril, SO_2NH_2, SO_2NH-C_1-C_6-alquil, SO_2NH-aril, SO_2NH-heteroaril, CF_3, CH_2CF_3, $CHCl_2$, CH_2NH_2, $CH_2SO_2CH_3$, C_1-C_6 alquil, halo alquil, C_3-C_{12} cicloalquil, C_3-C_{12} cicloalquil sustituido, aril, aril sustituido, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterocicloalquil, bencil, benciloxi, ariloxi, heteroariloxi, C_1-C_6-alcoxi, metoximetoxi, metoxietoxi, amino, bencilamino, arilamino, heteroarilamino, C_1-C_3-alquilamino, di-C_1-C_3-alquilamino, tio, ariltio, heteroariltio, benciltio, C_1-C_6-alquiltio, o metiltiometil.

El término "C_3-C_{12}-cicloalquil" denota un grupo monovalente derivado de un anillo carbocíclico saturado monocíclico o bicíclico compuesto mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno simple. Los ejemplos incluyen, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, biciclo [2.2.1] heptil, y biciclo [2.2.2] octil.

El término "C_3-C_{12}-cicloalquil sustituido" como es usado aquí, se refiere a un grupo C_3-C_{12}-cicloalquil como es definido aquí, sustituido por reemplazo independiente de uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno de este con F, Cl, Br, I, OH, NO_2, CN, C_1-C_6-alquil-OH, C(O)-C_1-C_6-alquil, OCH_2C_3-C_{12}-cicloalquil, C(O)H, C(O)-aril, C(O)-heteroaril, CO_2-alquil, CO_2-aril, CO_2-heteroaril, $CONH_2$, CONH-C_1-C_6-alquil, CONH-aril, CONH-heteroaril, OC(O)-C_1-C_6-alquil, OC(O)-aril, OC(O)-heteroaril, OCO_2-alquil, OCO_2-aril, OCO_2-heteroaril, $OCONH_2$, OCONH-C_1-C_6-alquil, OCONH-aril, OCONH-heteroaril, NHC(O)H, NHC(O)-C_1-C_6-alquil, NHC(O)-aril, NHC(O)-heteroaril, $NHCO_2$-alquil, $NHCO_2$-aril, $NHCO_2$-heteroaril, $NHCONH_2$, NHCONH-C_1-C_6-alquil, NHCONH-aril, NHCONH-heteroaril, SO_2-C_1-C_6-alquil, SO_2-aril, SO_2-heteroaril, SO_2NH_2, SO_2NH-C_1-C_6-alquil, SO_2NH-aril, SO_2NH-heteroaril, CF_3, CH_2CF_3, $CHCl_2$, CH_2NH_2, $CH_2SO_2CH_3$, C_1-C_6 alquil, halo alquil, C_3-C_{12} cicloalquil, C_3-C_{12} cicloalquil sustituido, aril, aril sustituido, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterocicloalquil, bencil, benciloxi, ariloxi, heteroariloxi, C_1-C_6-alcoxi, metoximetoxi, metoxietoxi, amino, bencilamino, arilamino, heteroarilamino, C_1-C_3-alquilamino, di-C_1-C_3-alquilamino, tio, ariltio, heteroariltio, benciltio, C_1-C_6-alquiltio, o metiltiometil.

El término "heterocicloalquil", como es usado aquí, se refiere a un anillo de 5, 6 ó 7 miembros no aromático o un sistema fusionado de grupo bi o tricíclico, donde (i) cada anillo contiene entre uno y tres heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, (ii) cada anillo de 5 miembros tiene de 0 a 1 dobles enlaces y cada anillo de 6 miembros tiene de 0 a 2 dobles enlaces, (iii) los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden ser opcionalmente oxidados, (iv) el heteroátomo de nitrógeno puede ser opcionalmente cuaternizado, y (iv) cualquiera de los anillos anteriores puede ser fusionado a un anillo de benceno. Los grupos heterocicloalquil representativos incluyen, [1,3]dioxolano, pirrolidinil, pirazolinil, pirazolidinil, imidazolinil, imidazolidinil, piperidinil, piperazinil, oxazolidinil, isoxazolidinil, morfolinil, tiazolidinil, isotiazolidinil, y tetrahidrofuril.

El término "heterocicloalquil sustituido", como es usado aquí, se refiere a un grupo heterocicloalquil, como se definió anteriormente, sustituido por reemplazo independiente de uno, dos, o tres de los átomos de hidrógeno de este con F, Cl, Br, I, OH, NO_2, CN, C_1-C_6-alquil-OH, C(O)C_1C_6-alquil, OCH_2-C_3-C_{12}-cicloalquil, C(O)H, C(O)-aril, C(O)-heteroaril, CO_2-alquil, CO_2-aril, CO_2-heteroaril $CONH_2$, CONH-C_1-C_6-alquil, CONH-aril, CONH-heteroaril, OC(O)-C_1-C_6-alquil, OC(O)-aril, OC(O)-heteroaril, OCO_2-alquil, OCO_2-aril, OCO_2-heteroaril, $OCONH_2$, OCONH-C_1-C_6-alquil, OCONH-aril, OCONH-heteroaril, NHC(O)H, NHC(O)-C_1-C_6-alquil, NHC(O)-aril, NHC(O)-heteroaril, $NHCO_2$-alquil, $NHCO_2$-aril, $NHCO_2$-heteroaril, $NHCONH_2$, NHCONH-C_1-C_6-alquil, NHCONH-aril, NHCONH-heteroaril, SO_2-C_1-C_6-alquil, SO_2-aril, SO_2-heteroaril, SO_2NH_2, SO_2NH-C_1-C_6-alquil, SO_2NH-aril, SO_2NH-heteroaril, CF_3, CH_2CF_3, $CHCl_2$, CH_2NH_2, $CH_2SO_2CH_3$, C_1-C_6 alquil, halo alquil, C_3-C_{12} cicloalquil, C_3-C_{12} cicloalquil sustituido, aril, aril sustituido, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterocicloalquil, bencil, benciloxi, ariloxi, heteroariloxi, C_1-C_6-alcoxi, metoximetoxi, metoxietoxi, amino, bencilamino, arilamino, heteroarilamino, C_1-C_3-alquilamino, di-C_1-C_3-alquilamino, tio, ariltio, heteroariltio, benciltio, C_1-C_6-alquiltio, o metiltiometil.

El término "heteroarilalquil", como es usado aquí, se refiere a un residuo C_1-C_3 alquil o C_1-C_6 alquil unido a un anillo heteroarilo. Los ejemplos incluyen, piridinilmetil, pirimidiniletil y similares.

El término "heteroarilalquil sustituido", como es usado aquí, se refiere a un grupo heteroarilalquil, como se definió anteriormente, sustituido por reemplazo independiente de uno, dos, o tres de los átomos de hidrógeno de este con F, Cl, Br, I, OH, NO_2, CN, C_1-C_6-alquil-OH; C(O)-C_1-C_6-alquil, OCH_2-C_3-C_{12}-cicloalquil, C(O)H, C(O)-aril, C(O)-heteroaril, CO_2-alquil, CO_2-aril, CO_2-heteroaril, $CONH_2$, CONH-C_1-C_6-alquil, CONH-aril, CONH-heteroaril, OC(O)-C_1-C_6-alquil, OC(O)-aril, OC(O)-heteroaril, OCO_2-alquil, OCO_2-aril, OCO_2-heteroaril, $OCONH_2$, OCONH-C_1-C_6-alquil, OCONH-aril, OCONH-heteroaril, NHC(O)H, NHC(O)-C_1-C_6-alquil, NHC(O)-aril, NHC(O)-heteroaril, $NHCO_2$-alquil, $NHCO_2$-aril, $NHCO_2$-heteroaril, $NHCONH_2$, NHCONH-C_1-C_6-alquil, NHCONH-aril, NHCONH-heteroaril, SO_2-C_1-C_6-alquil, SO_2-aril, SO_2-heteroaril, O_2NH_2, SO_2NH-C_1-C_6-alquil, SO_2NH-aril, SO_2NH-heteroaril, CF_3, CH_2CF_3, CHC_2, CH_2NH_2, $CH_2SO_2CH_3$, C_1-C_6 alquil, halo alquil, C_3-C_{12} cicloalquil, C_3-C_{12} cicloalquil sustituido, aril, aril sustituido, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterocicloalquil, bencil, benciloxi, ariloxi, heteroariloxi, C_1-C_6-alcoxi, metoximetoxi, metoxietoxi, amino, bencilamino, arilamino, heteroarilamino, C_1-C_3-alquilamino, di-C_1-C_3-alquilamino, tio, ariltio, heteroariltio, benciltio, C_1-C_6-alquiltio, o metiltiometil.

Debe ser entendido que cualquier grupo sustituido definido anteriormente (por ejemplo C_1-C_6 alquil sustituido, C_1-C_6 alquenil sustituido, C_1-C_6 alquinil sustituido, C_3-C_{12} cicloalquil sustituido, aril sustituido, arilalquil sustituido, heteroaril sustituido, heteroarilalquil sustituido, o heterocicloalquil sustituido) también puede ser sustituido con los siguientes sustituyentes adecuados: -F, -Cl, -Br -I, -OH, hidroxi protegido, éteres alifáticos, éteres aromáticos, oxo, $-NO_2$, -CN, -C_1-C_{12}-alquil opcionalmente sustituido con halógeno (tal como perhaloalquilos), C_2-C_{12}-alquenil opcionalmente sustituido con halógeno, -C_2-C_{12}-alquinil opcionalmente sustituido con halógeno, $-NH_2$, amino protegi-

do, -NH-C_1-C_{12}-alquil, -NH-C_2-C_{12}-alquenil, -NH-C_2-C_{12}-alquinil, -NH-C_3-C_{12}-cicloalquil, -NH-aril, -NH-heteroaril, -NH-heterocicloalquil, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino, -O-C_1-C_{12}-alquil, -O-C_1-C_{12}-alquenil, -O-C_2-C_{12}-alquinil, -O-C_3-C_{12}-cicloalquil, -O-aril, -O-heteroaril, -O-heterocicloalquil, -C(O)H, -C(O)-C_1-C_{12}-alquil, -C(O)-C_2-C_{12}-alquenil, -C(O)-C_2-C_{12}-alquinil, -C(O)-C_3-C_{12}-cicloalquil, -C(O)-aril, C(O)-heteroaril, -C(O)-heterocicloalquil, -$CONH_2$, -CONH-C_1-C_{12}-alquil, -CONH-C_2-C_{12}-alquenil, -CONH-C_2-C_{12}-alquinil, -CONH-C_3-C_{12}-cicloalquil, -CONH-aril, -CONH-heteroaril, -CONH-heterocicloalquil, -CO_2-C_1-C_{12}-alquil, -CO_2-C_2-C_{12}-alquenil, -CO_2-C_2-C_{12}-alquinil, -CO_2-C_3-C_{12}-cicloalquil, -CO_2-aril, -CO_2-heteroaril, -CO_2-heterocicloalquil, -CO_2-C_1-C_{12}-alquil, -OCO_2-C_2-C_{12}-alquenil, -OCO_2-C_2-C_{12}-alquinil, -OCO_2-C_3-C_{12}-cicloalquil, -OCO_2-aril, -OCO_2-heteroaril,-OCO_2-heterocicloalquil, -$OCONH_2$, -OCONH-C_1-C_{12}-alquil, -OCONH-C_2-C_{12}-alquenil,-OCONH-C_2-C_{12}-alquinil, -OCONH-C_3-C_{12}-cicloalquil, -OCONH-aril, -OCONH-heteroaril, -OCONH-heterocicloalquil, -NHC(O)H, -NHC(O)-C_1-C_{12}-alquil, -NHC(O)-C_2-C_{12}-alquenil, -NHC(O)C_2-C_{12}-alquinil, -NEC(O)-C_3-C_{12}-cicloalquil, -NHC(O)-aril, -NHC(O)-heteroaril, -NHC(O)-heterocicloalquil, -$NHCO_2$-C_1-C_{12}-alquil, -$NHCO_2$-C_1-C_{12}-alquenil, -$NHCO_2$-C_2-C_{12}-alquinil, -$NHCO_2$-C_3-C_{12}-cicloalquil, -$NHCO_2$-aril, -$NHCO_2$-heteroaril, -$NHCO_2$-heterocicloalquil, -NHC(O)NH_2, -NHC(O)NH-C_1-C_{12}-alquil, -NHC(O)NH-C_2-$_{12}$-alquenil, -NHC(O)NH-C_2-C_{12}-alquinil. -NHC(O)NH-C_3-C_{12}-cicloalquil, -NHC(O)NH-aril, -NHC(O)NH-heteroaril, -NHC(O)NH-heterocicloalquil, NHC(S)NH_2, -NHC(S)NH-C_1-C_{12}-alquil, -NHC(S)NH-C_2-C_{12}-alquenil, -NHC(S)NH-C_2-C_{12}-alquinil, -NHC(S)NH-C_3-C_{12}-cicloalquil, -NHC(S)NH-aril, -NHC(S)NH-heteroaril, -NHC(S)NH-heterocicloalquil, -NHC(NH)NH_2,-NHC(NH]NH-C_1-C_{12}-alquil, -NHC(NH)NH-C_2-C_{12}-alquenil, -NHC(NH)NH-C_2-C_{12}-alquinil,-NHC(NH)NH-C_3-C_{12}-cicloalquil, -NHC(NH)NH-aril, -NHC(NH)NH-heteroaril, -NHC(NH)NH-heterocicloalquil, -NHC(NH)-C_1-C_{12}-alquil, -NHC(NH)-C_2-C_{12}-alquenil, -NHC(NH)-C_2-C_{12}-alquinil, -NHC(NH)-C_3-C_{12}-cicloalquil, -NHC(NH)-aril, -NHC(NH)-heteroaril, -NHC(NH)-heterocicloalquil, -(NH)NH-C_1-C_{12}-alquil, -C(NH)NH-C_2-C_{12}-alquenil, -(NH)NH-C_2-C_{12}-alquinil, -C(NH)NH-C_3-C_{12}-cicloalquil, -C(NH)NH-aril, -C(NH)NH-heteroaril, -C(NH)NH-heterocicloalquil, -S(O)-C_1-C_{12}-alquil, -S(O)-C_2-C_{12}-alquenil, -S(O)-C_2-C_{12}-alquinil, -S(O)-C_3-C_{12}-cicloalquil, -S(O)-aril, -S(O)-heteroaril, -S(O)-heterocicloalquil,-SO_2NH_2, -SO_2NH-C_1-C_{12}-alquil, -SO_2NH-C_2-C_{12}-alquenil, -SO_2NH-C_2-C_{12}-alquinil, -SO_2NH-C_3-C_{12}-cicloalquil, -SO_2NH-aril, -SO_2NH-heteroaril, -SO_2NH-heterocicloalquil, -$NHSO_2$-C_1-C_{12}-alquil, -$NHSO_2$-C_2-C_{12}-alquenil, -$NHSO_2$-C_2-C_{12}-alquinil, -$NHSO_2$-C_3-C_{12}-cicloalquil, -$NHSO_2$-aril, -$NHSO_2$-heteroaril, -$NHSO_2$-heterocicloalquil, -CH_2NH_2, -$CH_2SO_2CH_3$, -aril, -arilalquil, -heteroaril, -heteroarilalquil, -heterocicloalquil, -C_3-C_{12}-cicloalquil, polialcoxialquil, polialcoxi, metoximetoxi, metoxietoxi, -SH, -S-C_1-C_{12}-alquil, -S-C_2-C_{12}-alquenil, -S-C_2-C_{12}-alquinil, -S-C_3-C_{12}-cicloalquil, -S-aril, -S-heteroaril, -S-heterocicloalquil, o metiltiometil. Se entiende que los arilos, heteroarilos, alquilos y similares pueden ser adicionalmente sustituidos.

El término "alquilamino" se refiere a un grupo que tiene la estructura NH(C_1-C_{12} alquil) donde C_1-C_{12} alquil es como se definió anteriormente.

El término "dialquilamino" se refiere a un grupo que tiene la estructura -N(C_1-C_{12} alquil)$_2$ donde C_1-C_{12} alquil es como se definió anteriormente. Los ejemplos de dialquilamino son, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N,N*-metiletilamino, y similares.

El término "diarilamino" se refiere a un grupo que tiene la estructura -N(aril)$_2$ o -N(aril sustituido)$_2$ donde el aril sustituido es como se definió anteriormente. Los ejemplos de diarilamino son, *N,N*-difenilamino, *N,N*-dinaftilamino, *N,N*-di(toluenil)amino, y similares.

El término "diheteroarilamino" se refiere a un grupo que tiene la estructura -N(heteroaril)$_2$ o -N(heteroaril sustituido)$_2$, donde heteroaril y heteroaril sustituido es como se definió anteriormente. Los ejemplos de diheteroarilamino son, *N,N*-difuranoilamino, *N,N*-ditiazolidinilamino, *N,N*-di(imidazol)amino, y similares.

Los compuestos descritos aquí contienen uno o más centros asimétricos y da lugar así a los enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-, o como (D)- o (L)- para los amino ácidos. Se entiende que la presente invención incluye todos los posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticos pueden ser preparados a partir de sus precursores ópticamente activos respectivos por los procedimientos descritos anteriormente, o resolviendo las mezclas racémicas. La resolución puede ser llevada a cabo en presencia de un agente de resolución, por cromatografía o por cristalización repetida o por alguna combinación de estas técnicas las cuales son conocidas por aquellos versados en el arte. Otros detalles con respecto a las resoluciones pueden ser encontrados en Jacques, y otros, *Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (John Wiley & Sons, 1981). Cuando los compuestos descritos aquí contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z. De igual modo, se pretende que todas las formas tautoméricas también estén incluidas. La configuración de cualquier doble enlace carbono-carbono que aparece aquí es seleccionada por conveniencia solamente y no se pretende que designe una configuración particular a menos que el texto así lo declare; de esta manera, un doble enlace carbono-carbono representado arbitrariamente aquí como *trans* puede ser *cis, trans,* o una mezcla de los dos en cualquier proporción.

El término "sujeto" como es usado aquí se refiere a un mamífero. Un sujeto por lo tanto se refiere a, por ejemplo, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, conejillo de indias, y similares. Preferiblemente el sujeto es un humano. Cuando el sujeto es un humano, el sujeto puede ser referido aquí como una paciente.

Como es usado aquí, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales de los compuestos formados por el proceso de la presente invención las cuales son, dentro del alcance del criterio médico, adecuadas para

su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebida y similares, y son proporcionales a una relación razonable riesgo/beneficio. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en el arte. Por ejemplo, S. M. Berge, y otros describen las sales farmacéuticamente aceptables en detalles en J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). Las sales pueden ser preparadas *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de la invención, o separadamente reaccionando la función de la base libre con un ácido orgánico adecuado. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición ácidas no tóxicas que son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido azufreico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en el arte tal como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, camforato, camforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 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, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, *p*-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato, y similares. Las sales de metales alcalinos o alcalinos térreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes de amina, amonio cuaternario y amonio no tóxicos formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquil teniendo de 1 a 6 átomos de carbono, sulfonato y aril sulfonato.

Como es usado aquí, el término "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a los ésteres de los compuestos formados por el proceso de la presente invención los cuales hidrolizan *in vivo* e incluye aquellos que se desintegran rápidamente en el cuerpo humano para dejar el compuesto de origen o una sal del mismo. Los grupos ésteres adecuados incluyen, por ejemplo, aquellos derivados de los ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente los ácidos alcanoico, alquenoico, cicloalcanoico y alcanodioico, en los cuales cada mitad alquil o alquenil ventajosamente no tiene más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de ésteres particulares incluyen, formatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

El término "profármacos farmacéuticamente aceptables" como es usado aquí se refiere a aquellos profármacos de los compuestos formados por el proceso de la presente invención los cuales son, dentro del alcance del criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebida y similares, proporcionales a una relación razonable riesgo/beneficio, y efectivos para el uso pretendido, así como las formas zwitteriónicas, donde sea posible, de los compuestos de la presente invención. "Profármaco", como es usado aquí significa un compuesto el cual se convierte *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo por hidrólisis) para proporcionar cualquier compuesto definido por las fórmulas de la presente invención. Varias formas de profármacos son conocidas en el arte, por ejemplo, como se discutió en Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, y otros (ed.), Methodo in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, y otros, (ed). "Design and Application of Prodrugs", Textbook of Drug Design and Development, Capítulo 5, 113-191 (1991); Bundgaard, y otros, Journal of Drug Deliver Reviews, 8:1-38(1992); Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 y otros. (1988); Higuchi y Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975); y Bernard Testa & Joachim Mayer, "Hydrolysis In Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry and Enzymology", John Wiley and Sons, Ltd. (2002).

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

Los compuestos sintetizados pueden ser separados a partir de una mezcla de reacción y purificados adicionalmente por un método tal como la cromatografía en columna, cromatografía líquida a alta presión, o recristalización. Como puede ser apreciado por la persona experta, otros métodos de sintetizar los compuestos de la fórmula aquí serán evidentes para aquellos de experiencia ordinaria en el arte. Adicionalmente, los diferentes pasos sintéticos pueden ser realizados en una secuencia u orden alterno para dar los compuestos deseados. Además, los solventes, temperaturas, duración de las reacciones, etc. definidos aquí son para propósitos de ilustración solamente y una persona de experiencia ordinaria en el arte reconocerá que la variación de las condiciones de reacción puede producir los productos macrocíclicos puenteados deseados de la presente invención. Las transformaciones químicas sintéticas y las metodologías del grupo de protección (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos descritos aquí son conocidas en el arte e incluyen, por ejemplo, aquellas como las descritas 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 and Sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser y Fieser's Reagentes for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagentes for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995).

Los compuestos de esta invención pueden ser modificados anexando varias funcionalidades a través de cualquier medio sintético definido aquí para mejorar las propiedades biológicas selectivas. Tales modificaciones son conocidas en el arte e incluyen aquellas que aumentan la penetración biológica en un sistema biológico dado (por ejemplo, la

sangre, el sistema linfático, el sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración por inyección, alteran el metabolismo y alteran la tasa de excreción.

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención formulado junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Como es usado aquí, el término "portador farmacéuticamente aceptable" significa un diluente, material de encapsulación, relleno sólido, semisólido o líquido inerte no tóxico, o formulación auxiliar de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables son los azúcares tales como la lactosa, glucosa y sacarosa; almidones como el almidón de maíz y el almidón de papa; celulosa y sus derivados tales como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y acetato celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes como la mantequilla de cacao y ceras supositorios; aceites tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de frijol de soja; glicoles; como un propileno glicol; ésteres como etil oleato y etil laurato; agar; agentes buferes como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógeno; solución salina isotónica; solución de Ringer; etil alcohol, y soluciones de bufer fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saborizantes y agentes de perfume, preservativos y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el criterio del formulador. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas a humanos y otros animales de manera oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como polvos, pomadas, o gotas), bucal, o como un atomizador oral o nasal atomizador.

Las formas de dosificación líquida para la administración oral incluyen las emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, siropes y elíxires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquida pueden contener diluentes inertes comúnmente usados en el arte tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes de solubilización y emulsificadores tales como el etil alcohol, isopropil alcohol, etil carbonato, etil acetato, bencil alcohol, bencil benzoato, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, maní, maíz, germen, oliva, castor, y sésamo), glicerol, tetrahidrofurfuril alcohol, polietileno glicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de los diluentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsificadores y agentes de suspensión, edulcorantes, saborizantes, y agentes de perfume.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones oleaginosas o acuosas inyectables estériles pueden ser formuladas de acuerdo con el arte conocido usando agentes humectantes o de dispersión adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden ser empleados están el agua, la solución de Ringer, la U.S.P. y la solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijados estériles, son convencionalmente empleados como un medio solvente o de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijado blando puede ser empleado incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico son usados en la preparación de inyectables.

Las soluciones inyectables pueden ser esterilizadas, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene las bacterias, o mediante la incorporación de agentes de esterilización en forma de composiciones sólidas estériles las cuales pueden ser disueltas o dispersadas en agua estéril u otro medio estéril inyectable antes del uso.

A fin de prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable ralentizar la absorción del fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede ser llevado a cabo mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con pobre solubilidad en agua. La tasa de absorción del fármaco entonces depende de su tasa de disolución la que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de su forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de fármaco parenteralmente administrada es llevada a cabo disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo aceitoso. Las formas de depósito inyectables se hacen formando las matrices de microcápsulas del fármaco en polímeros biodegradable como polilláctico-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de fármaco a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, la tasa de fármaco liberada puede ser controlada. Los ejemplos de otros polímeros biodegradable incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables son también preparadas atrapando el fármaco en lisosomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden ser preparados mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados como la mantequilla de cacao, polietileno glicol o una cera supositorio los cuales son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se derriten en la cavidad vaginal o rectal y liberan el compuesto activo.

Las composiciones sólidas de un tipo similar pueden ser empleadas también como rellenadores en cápsulas de gelatina blandas o duras rellenas usando dichos excipientes como lactosa o azúcar de leche así como polietileno glicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se expuso anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, confites, cápsulas, píldoras, y gránulos pueden ser preparados con recubrimientos y conchas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos que controlan la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en el arte de la formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede estar mezclado con al menos un diluyente inerte como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, ya que es una práctica normal, sustancias adicionales diferentes a los diluyentes inertes, por ejemplo, los lubricantes para la formación de tabletas y otros asistentes para la formación de tabletas como un estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes bufer. Pueden contener opcionalmente agentes generadores de opacidad y también pueden ser de una composición que liberen solamente el(los) ingrediente(s) activo(s), o de preferencia, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden ser usadas incluyen ceras y sustancias poliméricas.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, atomizadores, inhaladores o parches. El componente activo es mezclado bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier preservativo o bufer necesarios según sean requeridos. La formulación oftálmica, gotas para los oídos, pomadas para los ojos, polvos y soluciones son también contemplados estando dentro del alcance de esta invención.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes como grasas animal y vegetal, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietileno glicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y atomizadores 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 atomizadores pueden adicionalmente contener propulsantes habituales como los clorofluorohidrocarbonos.

Los parches transdérmicos tiene la ventaja añadida de proporcionar una entrega controlada de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación pueden ser hechas disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. Los mejoradores de la absorción también pueden ser usados para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa puede ser controlada tanto proporcionando una membrana de control de la tasa o dispersando el compuesto en un gel o matriz de polímero.

Actividad Antiviral

Cualquier dosis o cantidad inhibitoria de los compuestos de la presente invención puede oscilar desde alrededor de 0.1 mg/Kg hasta alrededor de 500 mg/Kg, como alternativa desde alrededor de 1 hasta alrededor de 50 mg/Kg. Las dosis o cantidades inhibitorias también variarán dependiendo de la ruta de administración, así como de la posibilidad de usar de conjunto con otros agentes.

Las infecciones virales son tratadas o prevenidas en un sujeto tal como un humano o mamífero inferior administrando al sujeto una cantidad inhibitoria o una cantidad viralmente efectiva de un compuesto contra la hepatitis C de la presente invención, en cantidades tales y durante un tiempo tal según sea necesario para alcanzar el resultado deseado. Un método adicional de la presente invención es el tratamiento de muestras biológicas con una cantidad inhibitoria de un compuesto de la composición de la presente invención en cantidades tales y durante un tiempo tal según sea necesario para alcanzar el resultado deseado.

El término “cantidad viralmente efectiva contra la hepatitis C” de un compuesto de la invención, como es usado aquí, significa una cantidad suficiente del compuesto de manera de disminuir la carga viral en una muestra biológica o en un sujeto. Como es bien entendido en las artes médicas, una cantidad viralmente efectiva contra la hepatitis C de un compuesto de esta invención será una relación razonable riesgo/beneficio aplicable a cualquier tratamiento médico.

El término “cantidad inhibitoria” de un compuesto de la presente invención significa una cantidad suficiente para disminuir la carga viral de la hepatitis C en una muestra biológica o en un sujeto. Es bien entendido que cuando dicha cantidad inhibitoria de un compuesto de la presente invención es administrado a un sujeto la misma será una relación razonable riesgo/beneficio aplicable a cualquier tratamiento médico según lo determine el médico. El término “muestra(s) biológica(s)”, como es usado aquí, significa una sustancia de origen biológico pretendida para la administración a un sujeto. Los ejemplos de muestras biológicas incluyen, la sangre y los componentes de la misma como plasma, plaquetas, sub-poblaciones de células de la sangre y similares; los órganos como el riñón, hígado, corazón, pulmón, y similares; la esperma y ova; la médula ósea y los componentes de la misma; o las células madre. Así, otra realización de la presente invención es un método de tratamiento de una muestra biológica contactando dicha muestra biológica con una cantidad inhibitoria de a compuesto o composición farmacéutica de la presente invención.

Con la mejora de una afección del sujeto, una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de esta invención puede ser administrada, si es necesario. Posteriormente, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, pueden ser reducidas, en función de los síntomas, a un nivel en el cual la afección mejorada se mantenga cuando los síntomas hayan sido aliviados al nivel deseado, el tratamiento cesará. El sujeto puede, sin embargo, requerir tratamiento intermitente sobre bases a largo plazo después de cualquier reaparición de los síntomas de la enfermedad.

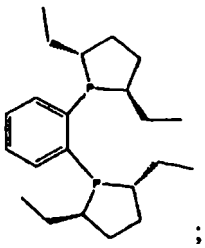
Será entendido, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico que lo atiende dentro del alcance del criterio médico. La dosis inhibitoria específica para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno que está siendo tratado y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración, y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las artes médicas.

La dosis inhibitoria diaria total de los compuestos de esta invención administrada a un sujeto en dosis única o dividida puede ser en cantidades, por ejemplo, desde 0.01 a 50 mg/kg de peso corporal o más usualmente desde 0.1 a 25 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis única pueden contener tales cantidades o submúltiplos de la misma para confeccionar la dosis diaria. En general, los regímenes de tratamiento de acuerdo con la presente invención comprenden la administración a un paciente en necesidad de tal tratamiento desde alrededor de 10 mg hasta alrededor de 1000 mg del compuesto(s) de esta invención por día en dosis única o múltiple.

A menos que otra cosa sea definida, todos los términos técnicos y científicos usados aquí están de acorde al significado comúnmente conocido por una persona con conocimientos ordinarios en el arte.

Abreviaturas

Las abreviaturas que han sido usadas en las descripciones de los esquemas y los ejemplos que siguen son:

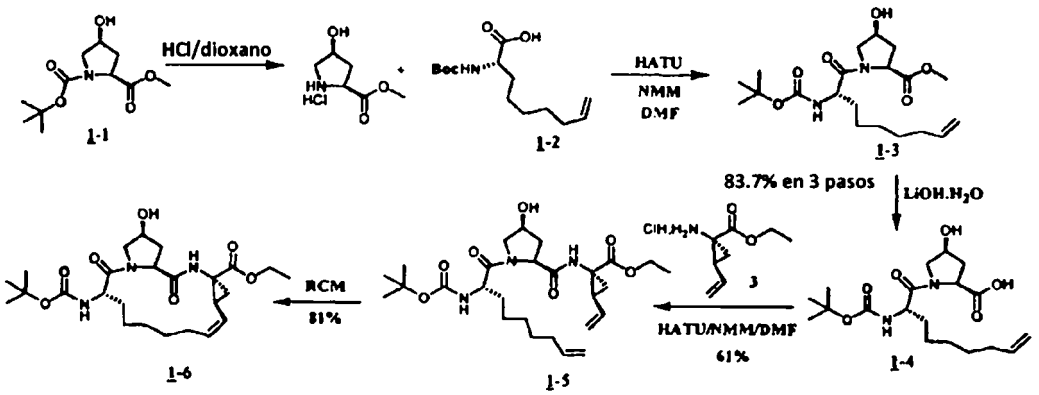
ACN	por acetonitrilo;
BME	por 2-mercaptoetanol;
BOP	por benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato;
COD	por ciclooctadieno;
DAST	por dietilaminoazufre trifluoruro;
DABCIL	por 6-(N-4'-carboxi-4-(dimetilamino)azobenceno)-aminohexil-1-O-(2-cianoetil)-(N,N-diisopropil)-fosforamidita;
DCM	por diclorometano;
DIAD	por diisopropil azodicarboxilato;
DIBAL-H	por diisobutilaluminio hidruro;
DIEA	por diisopropil etilamina;
DMAP	por N,N-dimetilaminopiridina;
DME	por etileno glicol dimetil éter;
DMEM	por Medio Eagles Modificado de Dulbecco;
DMF	por N,N-dimetil formamida;
DMSO	por dimetilsulfóxido;
DUPHOS	por  ;
EDANS	por ácido 5-(2-Amino-etilamino)-naftaleno-1-sulfónico;

EDCI o EDC	por 1-(3-dietilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloruro;
EtOAc	por etil acetato;
HATU	por O(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato;
Catalizador de Hoveyda	por Dicloro(*o*-isopropoxifenilmetileno) (triciclohexilfosfina)rutenio(II);
KHMDS	es potasio bis(trimetilsilil) amida;
Ms	por mesil;
NMM	por N-4-metilmorfolina
PyBrOP	por Bromo-tri-pirolidino-fosfonio hexafluorofosfato;
Ph	por fenil;
RCM	por metátesis de cierre de anillo;
RT	por transcripción inversa;
PCR-RT	por la reacción en cadena de la polimerasa-transcripción inversa;
TEA	por trietil amina;
TFA	por ácido trifluoroacético;
THF	por tetrahidrofurano;
TLC	por cromatografía en capa delgada;
TPP o PPh_3	por trifenilfosfina;
tBOC o Boc	por tert-butiloxi carbonil; y
Xantphos	por 4,5-Bis-difenilfosfanil-9,9-dimetil-9H-xanteno.

Métodos Sintéticos

Los compuestos y procesos de la presente invención serán mejor entendidos en relación con los siguientes esquemas sintéticos los que ilustran los métodos por los cuales los compuestos de la invención pueden ser preparados.

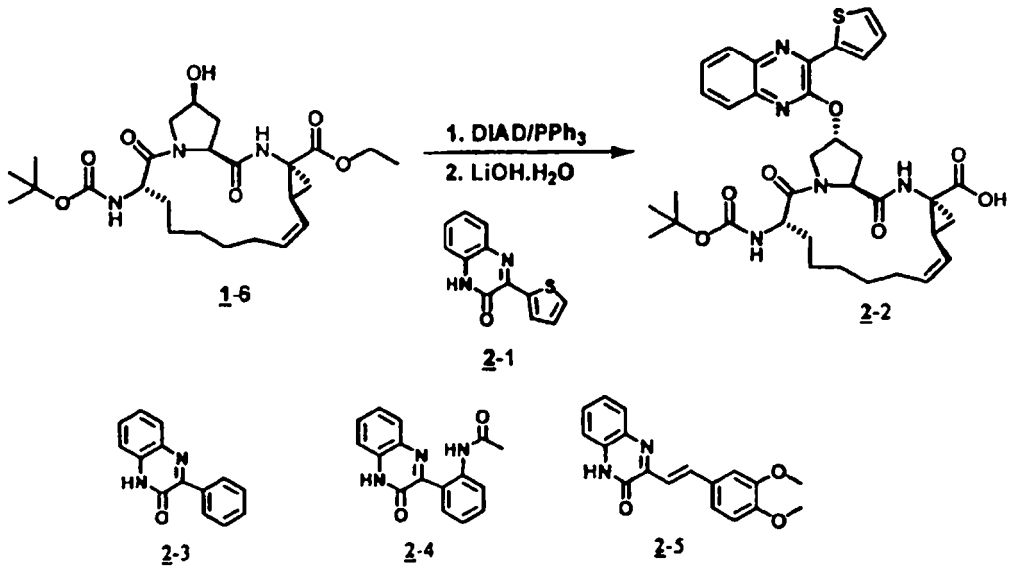
Esquema 1



Todos los análogos de la quinoxalina fueron preparados a partir del producto intermedio común If. La síntesis del compuesto (1-6) es esbozada en el Esquema 1. La boc-Hidroxiprolina (1-1) comercialmente disponible es tratada con HCl en dioxano y es luego acoplada con ácido (1-2) usado HATU para proporcionar el producto intermedio (1-3). Otros derivados de amino ácidos que contienen un terminal alqueno pueden ser usados en lugar de (1-2) con el fin de crear estructuras macrocíclicas variadas (para detalles adicionales ver WO/0059929). La hidrolisis de (1-3) con

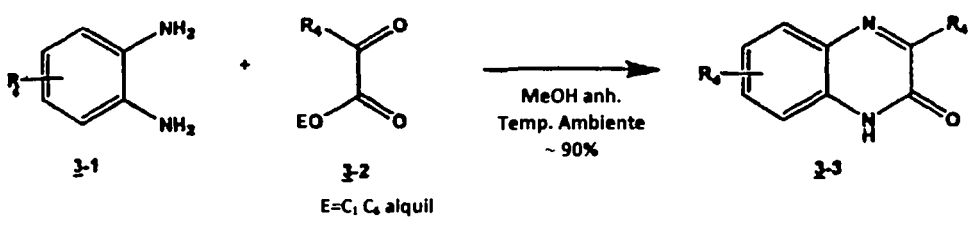
LiOH seguido por otro acoplamiento peptídico con ciclopropil amina (1-4) produjo el tripéptido (1-5). Finalmente, la metátesis de cierre de anillo con un catalizador basado en rutenio dio el producto intermedio clave deseado (1-6) (para detalles adicionales sobre metátesis de cierre de anillo ver las recientes revisiones: Grubbs y otros, *Acc. Chem. Res*., **1995**, 28, 446; Shrock y otros, *Tetrahedron* **1999**, 55, 8141; Furstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2000**, *39*, 3012; Trnka y otros, *Acc. Chem. Res*. **2001**, *34*, 18; y Hoveyda y otros, *Chem. Eur. J*. **2001**, *7*,945).

Esquema 2



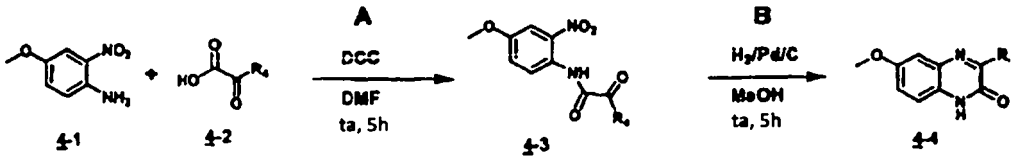
Los análogos de la quinoxalina de la presente invención fueron preparados a través de muchas rutas sintéticas diferentes. El método más simple, mostrado en el Esquema 2, es condensar los análogos de la 1H-quinoxalin-2-ona comercialmente disponibles incluyendo, los compuestos 2-1-2-5 con el producto intermedio clave 1-6 usando las condiciones de Mitsunobu seguido por la hidrólisis con LiOH. La literatura existente predice la formación del producto de Mistonobu en el nitrógeno de la posición 1, sin embargo fue observada una unión al oxígeno del carbonilo para formar el compuesto 2-2. Una discusión detallada de la identificación y caracterización del producto de adición de Mitosunobu oxo inesperado aparece en los ejemplos aquí. Para detalles adicionales sobre la reacción de Mitsunobu, ver 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



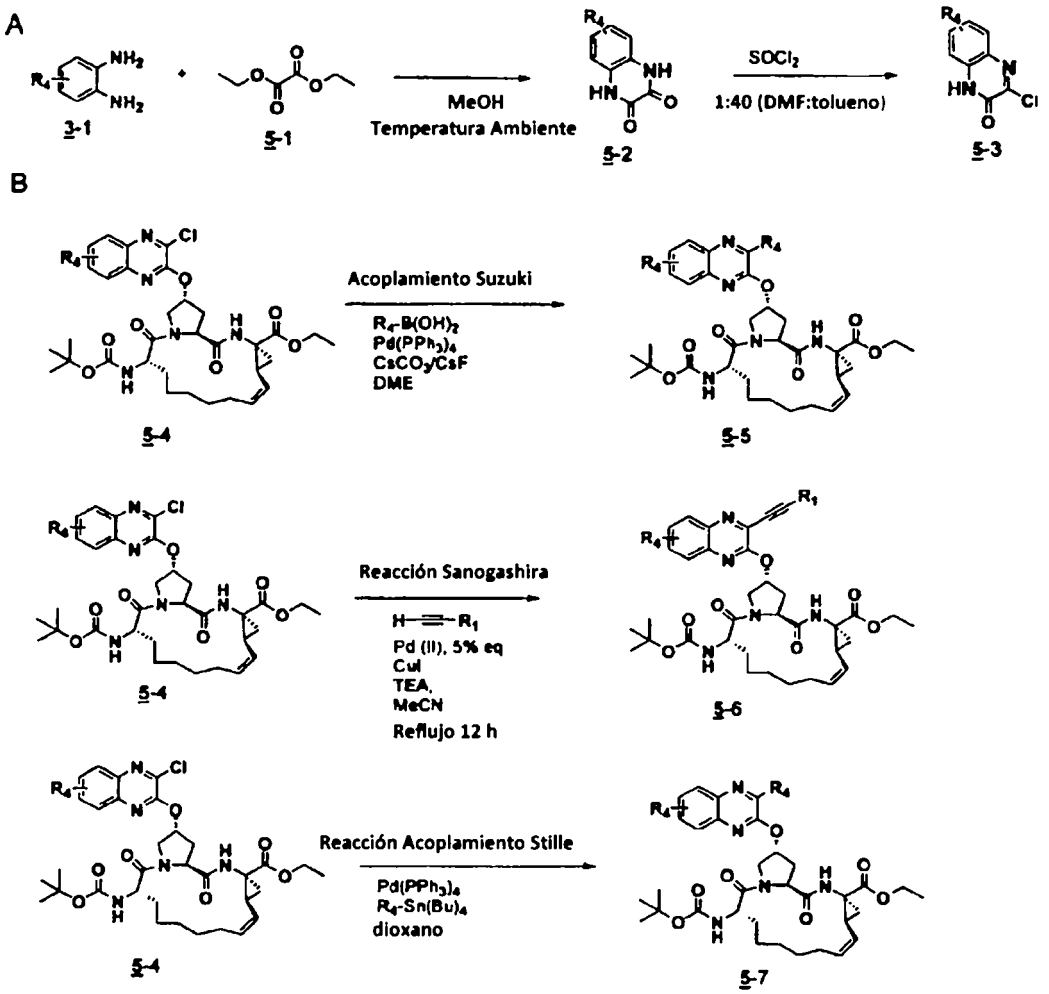
Varios derivados de la quinoxalina de la Fórmula (3-3) pueden ser hechos con las fenil diaminas de la Fórmula (3-1), donde R_4 es como se definió anteriormente, y los ceto ácidos o ésteres de la Fórmula (3-2), donde R_4 es como se definió anteriormente, en metanol anhidro a temperatura ambiente (ver Bekerman y otros, *J. Heterocycl. Chem*. **1992**, *29*, 129-133 para detalles adicionales de esta reacción). Los ejemplos de fenil diaminas adecuados para crear los derivados de la quinoxalina de la Fórmula (3-3) incluyen, 1,2-diamino-4-nitrobenceno, o-fenilenodiamina, 3,4-diaminotolueno, 4-cloro-1,2-fenilenodiamina, metil-3,4-diaminobenzoato, benzo[1,3]dioxolo-5,6-diamina, 1,2-diamino-4,5-metileno dioxibenceno, 4-cloro-5-(trifluorometil)-1,2-bencenodiamina, y similares. Los ejemplos de ceto ácidos apropiados para la reacción descrita en el Esquema 3 incluyen, ácido benzoilfórmico, ácido fenilpirúvico, ácido indol-3-glioxílico, ácido indol-3-pirúvico, ácido nitrofenilpirúvico, ácido (2-furil)glioxílico, y similares. Los ejemplos de ceto ésteres apropiados para la reacción descrita en el Esquema 3 incluyen, etil tiofeno-2-glioxilato, etil 2-oxo-4-fenilbutirato, etil 2-(formilamino)-4-tiazolil glioxilato, etil-2-amino-4-tiozolil glioxilato, etil-(5-bromotien-2-il)glioxilato, etil-3-indolilglioxilato, etil-2-metilbenzoil formato, etil-3-etilbenzoil formato, etil-4-ciano-2-oxobutirato, metil (1-metilindolil)-3-glioxilato, y similares.

Esquema 4



Las quinoxalin-2-onas 3,6 sustituidas de la Fórmula (4-4), donde R_4 es como se definió anteriormente, pueden ser hechas de una manera regioselectiva para favorecer la sustitución en la posición 6 comenzando con el acoplamiento amida de la 4-metoxi-2-nitro anilina (4-1) y el ácido glioxílico sustituido (4-2) para producir el compuesto (4-3). La quinoxalin-2-ona 3,6-sustituida (4-4) es creada a través de la reducción catalítica del compuesto nitro (4-3) seguido por la condensación a la quinoxalin-2-ona 3,6-sustituida (4-4). Otros sustituyentes pueden ser introducidos en (4-4) a través del uso de otras 2-nitroanilinas. Ejemplos de ceto ácidos apropiados para la reacción descrita en el Esquema 4 incluyen, ácido benzoilfórmico, ácido fenilpirúvico, ácido indolo-3-glioxílico, ácido indolo-3-pirúvico, ácido nitrofenilpirúvico, ácido (2-furil)glioxílico, y similares. Los ejemplos de 2-nitro anilinas apropiados para la reacción descrita en el Esquema 4 incluyen, 4-etoxi-2-nitroanilina, 4-amino-3-nitrobenzotrifluoruro, 4,5-dimetil-2-nitroanilina, 4-fluoro-2-nitroanilina, 4-cloro-2-nitroanilina, 4-amino-3-nitrometilbenzoato, 4-benzoil-2-nitroanilina, 3-bromo-4-metoxi-2-nitroanilina, 3'-amino-4'-metil-2-nitroacetofenona, 5-etoxi-4-fluoro-2-nitroanilina, 4-bromo-2-nitroanilina, 4-(trifluorometoxi)-2-nitroanilina, etil-4-amino-3-nitrobenzoato, 4-bromo-2-metil-6-nitroanilina, 4-propoxi-2-nitroanilina, 5-(propiltio)-2-nitroanilina, y similares.

Esquema 5



A. Un producto intermedio clave, 3-cloro-1H-quinoxalin-2-ona (5-3), puede ser sintetizado a partir de las fenil diaminas de la Fórmula (3-1), como se definió anteriormente, y dietil éster del ácido oxálico (5-1) para producir 1,4-dihidro-quinoxalina-2,3-diona (5-2) bajo condiciones similares a las discutidas en el Esquema 3 (ver Bekerman y otros, *J. Heterocycl. Chem*. **1992**, *29*, 129-133) seguido por el tratamiento con $SOCl_2$ (1.37 equiv.) en (1:40 DMF:tolueno) (ver Loev y otros, *J. Med Chem*. (**1985**), *28*, 363-366 para detalles adicionales).

B. La 3-cloro-quinoxalin-2-ona clave (5-3) es añadida al precursor macrocíclico (1-6) a través de las condiciones de Mitsunobu, añadiendola a través del oxígeno del carbonilo, en vez del nitrógeno en la posición 1 esperado, para dar el producto intermedio macrocíclico clave de la Fórmula (5-4). Este producto intermedio facilita la introducción de varios sustituyentes en la posición 3 de la quinoxalina.

Acoplamiento de suzuki

Los compuestos de la Fórmula (5-5), donde R_4 es como se definió anteriormente, pueden ser sintetizados a través de reacción de acoplamiento de Suzuki con un aril, aril sustituido, heteroaril, o heteroaril sustituido ácido borónico en DME en presencia de $Pd(PPh_3)_4$, y Cs_2CO_3. Para detalles adicionales concernientes a la reacción de acoplamiento de Suzuki ver A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **63**, 419-422 (1991) y A. R. Martin, Y. Yang, *Acta Chem. Scand.* **47**, 221-230 (1993). Los ejemplos de ácidos borónicos adecuados para el acoplamiento de Suzuki al producto intermedio clave macrocíclico (5-5) incluyen, 2-bromo tiofeno, ácido fenilborónico, ácido 5-bromotiofeno-3-borónico, ácido 4-cianofenilborónico, ácido 4-trifluormetoxifenilborónico, y similares.

Reacción de sonogashira

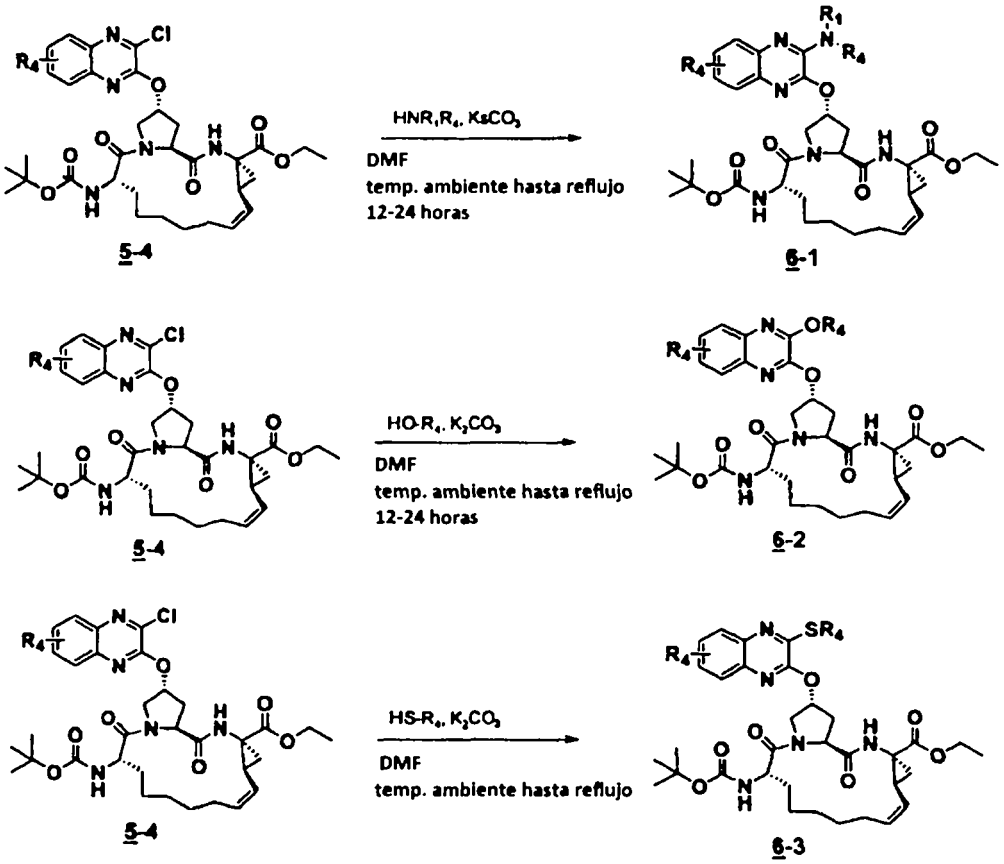
Los compuestos de la Fórmula (5-6), donde R_1 es como se definió anteriormente, pueden ser sintetizados a través de la reacción de Sonagashira con el producto intermedio clave macrocíclico un alquino terminal en acetonitrilo en presencia de trietilamina, $PdCl_2(PPh_3)_2$, y CuI a 90ºC durante 12 horas. Para detalles adicionales de la reacción de Sonogashira ver Sonogashira, *Comprehensive Organic Synthesis*, Volumen 3, Capítulos 2,4 y Sonogashira, *Synthesis* 1977, 777. Los alquenos terminales adecuados para la reacción de Sonogashira con el producto intermedio clave macrocíclico (5-5) incluyen, etinilbenceno, 4-ciano-etinilbenceno, propargilbenceno, y similares.

Acoplamiento de stille

Los compuestos de la Fórmula (5-7), donde R_4 es como se definió anteriormente, pueden ser sintetizados a través de la reacción de acoplamiento de Stille con el producto intermedio clave macrocíclico de la Fórmula (5-4) y aril estannanos en dioxano en presencia de $Pd(PPh_3)_4$. Para detalles adicionales de la reacción de acoplamiento de Stille ver J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed* **25**, 508-524 (1986), M. Pereyre *y otros*, *Tin in Organic Synthesis* (Butterworths, Boston, 1987) pp 185-207 *passim*, y una revisión de aplicaciones sintéticas en T. N. Mitchell, *Synthesis* **1992**, 803-815. Los organoestannanos adecuados para el acoplamiento de Stille con el producto intermedio clave macrocíclico (5-4) incluyen, tributilestaño cianuro, alil-tri-n-butilestaño, 2-tributilestaño-piridina, 2-tri-n-butilestaño furano, 2-tri-n-butilestaño tiofeno, 2,3-dihidron-5-(tri-n-butilestaño)benzofurano, y similares.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 6



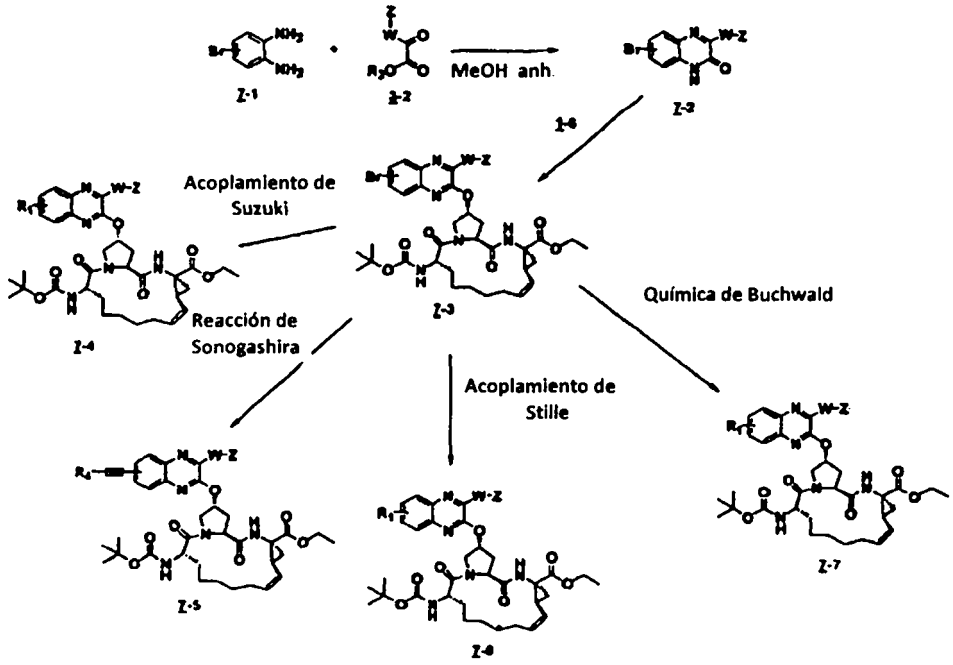
A través del producto intermedio 3-cloro-quinoxalinil clave macrocíclico (5-4), tres clases adicionales de sustituyentes pueden ser introducidas en la posición 3 del anillo de quinoxalina. Entre los varios grupos que pueden ser introducidos están el amino mono-sustituido, amino di-sustituido, éteres, y tio-éteres.

La quinoxalina amino-sustituida (6-1), donde R_1 y R_4 son como se definió anteriormente, puede ser formada a través de la adición a una solución 0.1 M del producto intermedio quinoxalinil macrocíclico (5-4) en 10 ml de DMF, K_2CO_3 (2 equiv.) y HNR_1R_4 (1.2 equiv.), y agitando la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 5-12 horas. Las aminas apropiadas para estas condiciones incluyen, etil amina, 2-fenil etil amina, ciclohexilamina, etilmetilamina, diisopropil amina, benciletil amina, 4-pentenil amina, propargil amina y similares.

Para las aminas donde R_1 es hidrógeno y R_4 es aril, aril sustituido, heteroaril, o heteroaril sustituido, un conjunto diferente de condiciones deben ser usadas para llegar al compuesto (6-1). Añadiendo NaH (2 equiv.) y HNR_5R_6 (1.2 equiv.) a una solución 0.1 M del producto intermedio quinoxalinil macrocíclico (5-4) en THF y agitando la mezcla de reacción resultante durante 5-12 horas se proporciona el compuesto de anilina sustituido (6-1). Las aminas adecuadas para las presentes condiciones son anilina, 4-metoxi anilina, 2-amino-piridina, y similares.

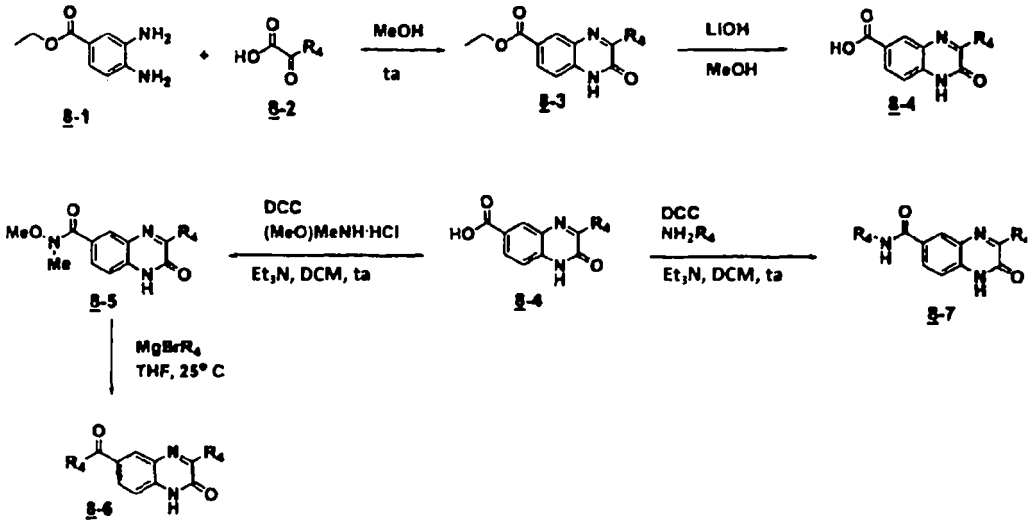
La introducción de éteres en la posición 2 del anillo de quinoxalina, puede ser alcanzada mediante el tratamiento de una solución 0.1 M del producto intermedio de quinoxalinil macrocíclico (5-4) en DMF con K_2CO_3 (2 equiv.) y HOR_4 (1.2 equiv.), donde R_4 es como se definió anteriormente. La mezcla de reacción resultante puede ser entonces agitada durante 5-12 horas a temperatura ambiente para llegar a la mitad éter deseada en la posición 3. Los alcoholes apropiados para estas condiciones incluyen, etanol, propanol, isobutanol, trifluorometanol, fenol, 4-metoxifenol, piridin-3-ol, y similares. Los tioéteres pueden ser hechos a través del mismo procedimiento.

Esquema 7



La derivación de la porción benzo del anillo de quinoxalina puede ser alcanzada a través de la quinoxalina sustituida con halógeno de la Fórmula (7-2). La quinoxalina de la Fórmula (7-2) puede ser formada con fenildiamina sustituida con bromo (7-1) con el compuesto diceto de la Fórmula (3-2), donde W, Z, y R_3 son como se definió anteriormente, en metanol anhidro como se detalló anteriormente. El producto intermedio (7-3) es formado bajo condiciones de Mitsunobu con el precursor macrocíclico (1-6) y quinoxalina sustituida con bromo (7-2). El producto intermedio (7-3) puede luego experimentar las reacciones de acoplamiento de Suzuki, las reacciones de Sonogashira, o los acoplamientos de Stille en la posición ocupada por el bromo. Ver discusión anterior de los acoplamientos de Suzuki, las reacciones de Sonogashira, y los acoplamientos de Stille para detalles adicionales. La reacción Buchwald tiene en cuenta la sustitución con aminas, tanto primarias como secundarias, así como heterociclos 1H-nitrógeno en el aril bromuro. Para detalles adicionales de la reacción de Buchwald ver J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* 37, 2046-2067 (1998).

Esquema 8

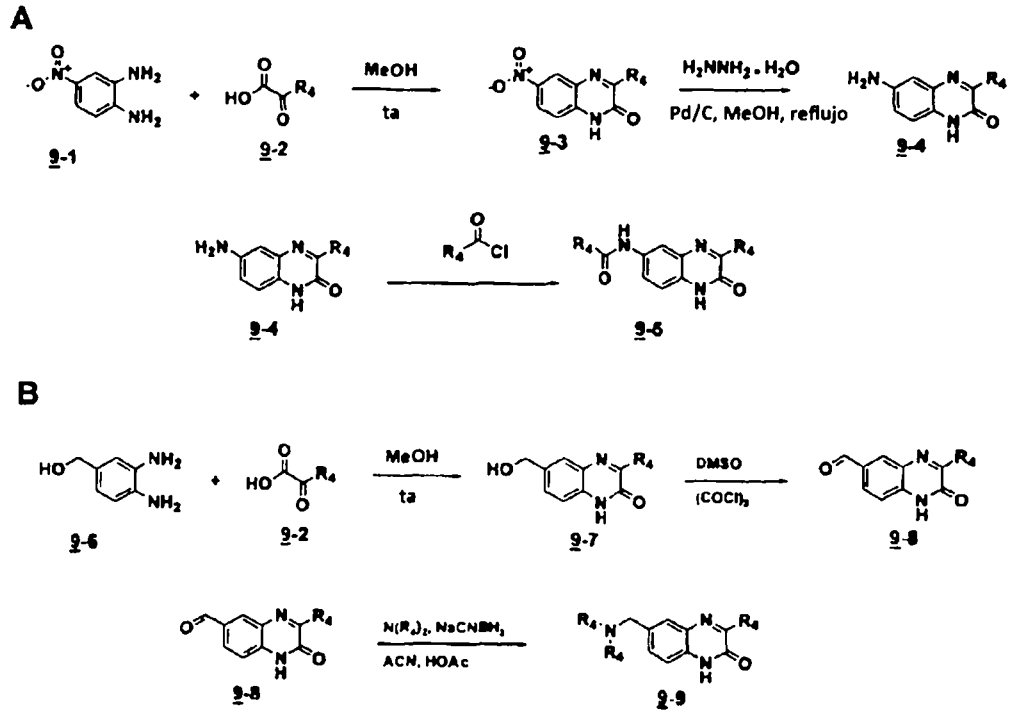


El producto intermedio ácido 2-oxo-1,2-dihidro-quinoxalina-6-carboxílico 3-sustituido (8-4) puede ser formado a través de la condensación de etil 3,4-diaminobenzoato (8-1) y ácido oxoacético de la Fórmula (8-2), donde R_4 es como se definió anteriormente, a través del método descrito anteriormente en el Esquema 3 (ver Bekerman y otros, *J. Heterocicl. Chem.* **1992**, *29*, 129-133 para detalles adicionales). El etil éster resultante (8-3) es luego hidrolizado con LiOH en MeOH a temperatura ambiente para producir producto intermedio ácido carboxílico (8-4).

El ácido carboxílico (8-4) luego puede ser convertido a una cetona sustituida (8-6) a través de la amida de Weinreb (8-5) y tratamiento posterior con varios Reactivos de Grignard (ver Weinreb y otros *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4171; Weinreb y otros, *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 989 para detalles de la formación y uso de la amida de Weinreb; y ver B.S. Furniss, A.J. Hannaford, P.W.G Smith, A.R. Tatchell, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5ta ed., Longman, 1989). La adición es realizada en un solvente inerte, generalmente a bajas temperaturas. Los solventes adecuados incluyen, tetrahidrofurano, dietiléter, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, y hexanos. Preferiblemente el solvente es tetrahidrofurano o dietiléter. Preferiblemente la reacción es corrida a -78ºC hasta 0ºC.

En la alternativa, el ácido carboxílico (8-4) puede ser usado para formar varias amidas de la Fórmula (8-7), donde R_1 y R_4 son como se definió anteriormente, en una manera generalmente descrita en el Esquema 8. Todos los diversos compuestos de quinoxalin-2-ona descritos en el Esquema 8 son acoplados adicionalmente a un precursor macrocíclico a través de las condiciones de Mitsunobu descritas anteriormente.

Esquema 9



Otros compuestos quinoxalin-2-ona 6-sustituidos pueden ser hechos a través de los procedimientos establecidos generalmente en el Esquema 9.

A. *Reducción de la 6-nitro y Formación de la Amida*

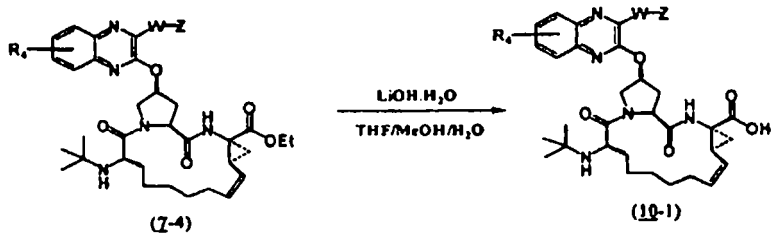
La 6-nitro-1H-quinoxalin-2-ona (9-3) puede ser formada de la manera anteriormente descrita a partir del 3,4-diaminonitrobenceno y el ácido oxoacético de la Fórmula (9-2), donde R_4 es como se describió anteriormente. La reducción del grupo nitro en la posición 6 pueden ser alcanzada a través de Pd/C con $H_2NNH_2 \cdot H_2O$ en MeOH a reflujo. La amina en posición 6 (9-4) entonces puede ser tratada con una amplia selección de cloruros ácidos para llegar a las diversas amidas de la Fórmula (9-5).

B. *Oxidación del Bencil alcohol y aminación reductiva*

La quinoxalin-2-ona de la Fórmula (9-7) puede ser formada a través de la condensación de 3,4-diaminobencil alcohol y varios ácidos oxoacéticos de la Fórmula (9-2), donde R_4 es como se definió anteriormente como fue esclarecido en los esquemas anteriores. El bencil alcohol resultante (9-7) puede ser entonces oxidado bajo las condiciones

de Swern, o cualesquiera otras condiciones de oxidación para llegar al aldehído de la Fórmula (9-8). Para detalles adicionales concernientes a la reacción de Swern ver A. J. Mancuso, D. Swem, *Synthesis* **1981**, 165-185 *passim;* T. T. Tidwell, *Org. React*. 39, 297-572 *passim* (1990). Para otras condiciones de oxidación ver B.S. Furniss, A.J. Hannaford, P.W.G. Smith, A.R. Tatchell, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5ta ed., Longman, 1989. La aminación reductiva posterior con aminas primarias o secundarias en presencia de $NaCNBH_3$ y ácido acético puede producir los compuestos de la Fórmula (9-9).

Esquema 10



(7-4) (10-1)

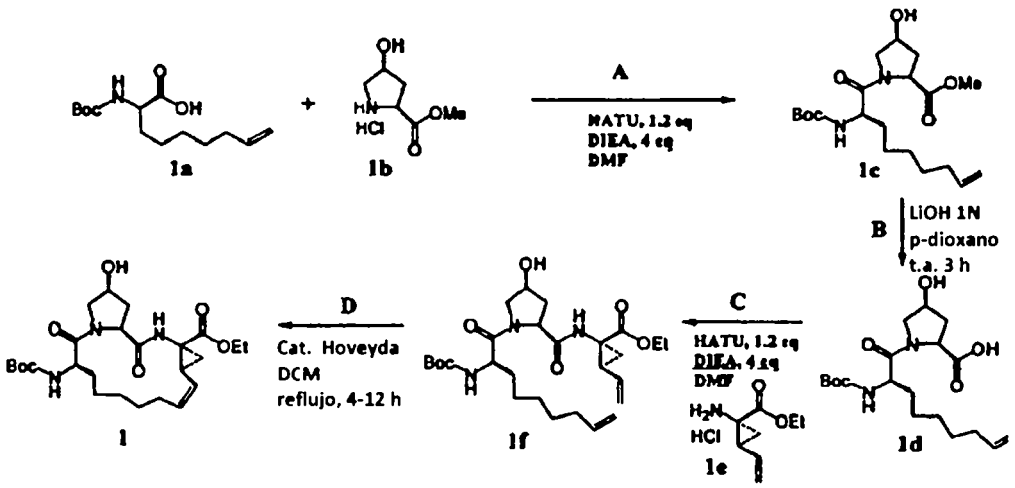
La reducción de los compuestos macrocíclicos de quinoxalinil precedentes es realizada tratando una solución del etil éster (7-4) en THF/MeOH/H_2O con LiOH·H_2O para proporcionar el ácido libre correspondiente.

Ejemplos

Los compuestos y procesos de la presente invención serán mejor entendidos en relación con los siguientes ejemplos, los cuales se muestran solamente a manera de ilustración.

Ejemplo 1

Síntesis del precursor del péptido cíclico



1a 1b 1c 1d 1e 1f 1

1A. A una solución de ácido Boc-L-2-amino-8-nonenoico 1a (1.36 g, 5 mmol) y el metil éster de cis-L-hidroxiprolina 1b comercialmente disponible (1.09 g, 6 mmol) en 15 ml DMF, DIEA (4 ml, 4 eq.) y HATU (4 g, 2 eq) fueron añadidos. El acoplamiento es llevado a cabo a 0ºC durante un periodo de 1 hora. La mezcla de reacción es diluida con 100 mL de EtOAc, y seguida por lavado con 5% de ácido cítrico 2x20 ml, agua 2x20 ml, $NaHCO_3$ 1 M 4x20 ml y salmuera 2x10 ml, respectivamente. La fase orgánica es secada sobre Na_2SO_4 anhidro y luego es evaporada, proporcionando el dipéptido 1c (1.91 g, 95.8%) que es identificado por HPLC (Tiempo de retención = 8.9 min, 30-70%, 90%B), y MS (encontrado 421.37, M+Na^+).

1B. El dipéptido 1c (1.91 g) es disuelto en 15 mL de dioxano y 15 mL de solución acuosa de LiOH 1 N y la reacción de hidrólisis es llevada a cabo a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción es acidificada por medio de ácido cítrico 5% y extraída con 100 mL de EtOAc, y seguida por lavado con agua 2x20 ml, $NaHCO_3$ 1 M 2x20 ml y salmuera 2x20 ml, respectivamente. La fase orgánica es secada sobre Na_2SO_4 anhidro y luego eliminada al vacío, produciendo el compuesto de ácido carboxílico libre 1d (1.79 g, 97%), el cual es usado para la síntesis del próximo paso sin necesidad de purificación adicional.

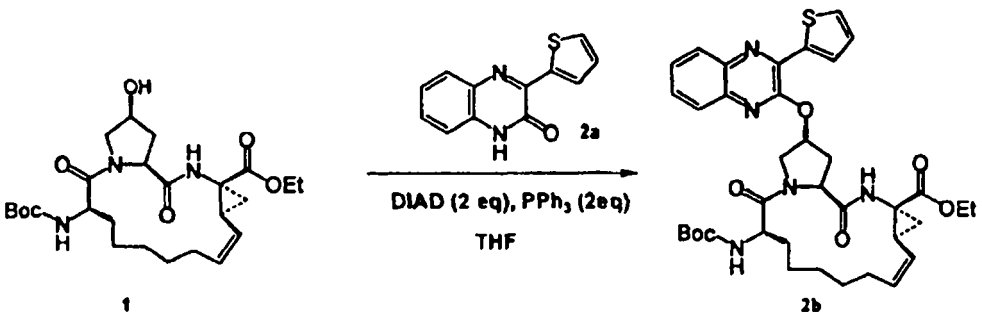
1C. A una solución del ácido libre obtenido anteriormente (1.77, 4.64 mmol) en 5 ml DMF, fueron añadidos etil éster del ácido D-β-vinil ciclopropano amino 1e (0.95 g, 5 mmol), DIEA (4 ml, 4 eq.) y HATU (4 g, 2 eq). El acoplamiento es llevado a cabo a 0ºC durante un periodo de 5 horas. La mezcla de reacción es diluida con 80 mL de EtOAc, y seguida por lavado con ácido cítrico 5% 2x20 ml, agua 2x20 ml, $NaHCO_3$ 1 M 4x20 ml y salmuera 2x10 ml, respectivamente. La fase orgánica es secada sobre Na_2SO_4 anhidro y luego evaporada. El residuo es purificado por cromatografía flash en gel de sílice usando diferentes proporciones de hexanos:EtOAc como la fase de elución (5:1→3:1→1:1→1:2→1:5). El tripéptido lineal 1f es aislado como un aceite después de la eliminación de los solventes de la elución (1.59 g, 65.4%), identificado por HPLC (Tiempo de retención = 11.43 min) y MS (encontrado 544.84, $M+Na^+$).

1D. *Metátesis de Cierre de Anillo (RCM)*. Una solución del tripéptido lineal 1f (1.51 g, 2.89 mmol) en 200 ml DCM seco es desoxigenada burbujeando N_2. Un catalizador de 1era generación de Hoveyda (5 mol% eq.) es luego añadido como sólido. La reacción es refluida bajo una atmósfera de N_2 12 horas. El solvente es evaporado y el residuo es purificado por cromatografía flash en gel de sílice usando diferentes proporciones de hexanos:EtOAc como la fase de elución (9:1→5:1→3:1→1:1→:2→1:5). El precursor del péptido cíclico 1 es aislado como un polvo blanco después de la eliminación de los solventes de la elución (1.24 g, 87%), identificado por HPLC (Tiempo de retención = 7.84 min, 30-70%, 90%B), y MS (encontrado 516.28, $M+Na^+$). Para detalles adicionales de los métodos sintéticos empleados para producir el precursor del péptido cíclico 1, ver WO 00/059929 (2000).

Ejemplo 2

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno.

Paso 2A

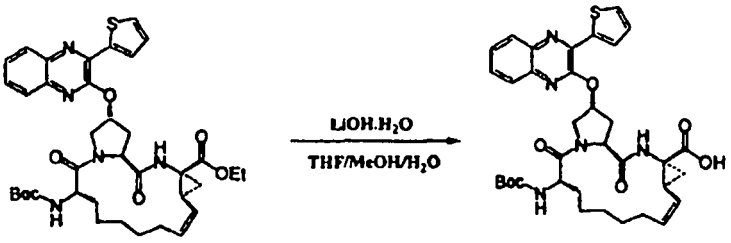


A una mezcla fría del precursor macrocíclico 1, 3-(tiofen-2-il)-1H-quinoxalin-2-ona 2a (1.1 equiv.), y trifenilfosfina (2 equiv.) en THF fue añadido DIAD (2 equiv.) en forma de gotas a 0ºC. La mezcla resultante fue mantenida a 0ºC durante 15 min. antes de ser calentada hasta la temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla fue concentrada al vacío y el residuo fue purificado por cromatografía eluyendo con 60% etil acetato-hexano para dar 2b como un aceite claro (35 mg, 99%).

MS (encontrado): 704.4 (M+H).

H^1-NMR [$CDCl_3$, δ (ppm)]: 8.6 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.0 (brs, 1H), 6.0 (brt, 1H), 5.5 (m, 1H), 5.3 (brd, 1H), 5.2 (t, 1H), 5.0 (m. 1H), 4.6 (brt, 1H), 4.1-4.3 (m, 3H), 3.1 (m, 1H), 5.3 (m, 1H), 2.1-2.3 (m, 2H), 1.3 (brs, 9H), 1.2 (t, 3H).

Paso 2B



Una solución del compuesto 2b e hidróxido de litio (10 equiv.) en THF/MeOH/H_2O (2:1:0.5) fue agitada a temperatura ambiente durante 20 horas. Los solventes en exceso fueron evaporados *al vacío,* el residuo resultante fue diluido con agua, seguido por acidificación hasta pH -5. La mezcla fue extraída 2 veces con etil acetato. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados una vez con salmuera, secados ($MgSO_4$), filtrados y concentrados *al vacío* para dar un residuo aceitoso, el cual fue purificado por cromatografía en columna eluyendo con 2-10% metanol-cloroformo (87%).

MS (encontrado): 676.3.

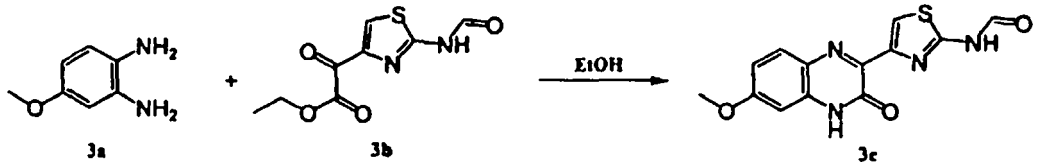
^{1}H-NMR [CD_3OD, δ (ppm)]: 8.14 (1H), 7.96 (1H), 7.86 (1H), 7.65 (1H), 7.62 (1H), 7.59 (1H), 7.19 (1H), 6.07 (1H), 5.53 (1H), 5.52 (1H), 4.81 (1H), 4.75 (1H), 4.23 (1H), 4.12 (1H), 2.65-2.7 (2H), 2.52 (1 H), 2.21 (1H), 1.97 (1H), 1.80 (1H), 1.62 (2H), 1.54 (1H), 1.47 (2H), 1.44 (2H), 1.41 (2H), 1.09 (9H).

^{13}C-NMR [CD_3OD, δ (ppm)]: 176.2, 174.1, 173.4, 156.0, 152.9, 141.0, 139.6, 138.9, 138.6, 131.5, 130.6, 130.0, 129.3, 128.1, 127.8, 127.1, 126.6, 78.6, 76.1, 59.8, 53.3, 52.3, 41.4, 34.5, 32.3, 30.0, 27.5, 27.4, 27.2 (3C), 26.1, 22.6, 22.4.

Ejemplo 3

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = 2-(formamido-tiazol-4-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.

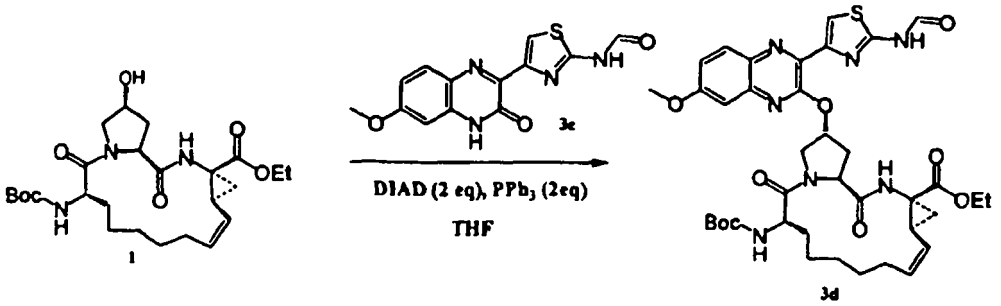
Paso 3A



4-Metoxi-benceno-1,2-diamina 3a comercialmente disponible (3.6 mmol) y etil éster del ácido (2-formilamino-tiazol-4-il)-oxoacético 3b (1 equiv.) en etanol (40 mL) fue calentado hasta el reflujo durante 5 horas. Después que la mezcla fue enfriada hasta la temperatura ambiente, el exceso de etanol fue evaporado *al vacío,* y el residuo fue colocado bajo alto vacío durante 2 horas para dar el compuesto 3c como un polvo amarillo verdoso. MS (encontrado): 303.1 (M+H).

H^1-NMR [DMSO-d, δ (ppm)]: 8.7 (s, 1H), 8.6 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 4H), 3.8 (s, 3H).

Paso 3B



A una mezcla fría de 1, quinoxalin-2-ona 3c (1.1 equiv.), trifenilfosfina (2 equiv.) en THF fue añadido DIAD (2 equiv.) en forma de gotas a 0ºC. La mezcla resultante fue mantenida a 0ºC durante 15 min. antes de calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla fue concentrada *al vacío* y el residuo fue purificado por cromatografía eluyendo con 80-100% etil acetato-hexano para dar 3d como un aceite amarillo.

MS (encontrado): 778.5 (M+H).

Paso 3C

Una solución de 3d e hidróxido de litio (10 equiv.) en THF/MeOH/H_2O (2:1:0.5) fue agitada a temperatura ambiente durante 20 horas. El exceso de solvente fue evaporado *al vacío,* el residuo fue diluido con agua y seguido por acidificación hasta pH ~ 5. La mezcla fue extraída 2 veces con etil acetato. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados una vez con salmuera, secados ($MgSO_4$), filtrados y concentrados *al vacío* para dar un residuo sólido el cual fue purificado por HPLC para dar.

MS (encontrado): 750.4 (M+H).

MS (encontrado): 722.4 (M+H).

Ejemplo 4

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = etil, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno.

El compuesto del título es preparado con 3-etil-1 H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del etil éster a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 5

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = fenil, j = 3 m = s = 1, y $R_5 = R_6$ hidrógeno.

El compuesto del título es preparado con 3-fenil-1 H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del etil éster a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 6

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = 4-metoxifenil, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno.

El compuesto del título es preparado con 3-(4-metoxifenil)-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del etil éster a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 7

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = 4-etoxifenil, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno.

El compuesto del título es preparado con 3-(4-etoxifenil)-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del etil éster a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 8

Los compuestos de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente. Z = 5-bromotiofenil-2-il, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno.

El compuesto del título es preparado con 3-(5-bromo-tiofen-2-il)-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del etil éster a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 9

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = 2-pirid-3-il etilenil, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno.

El compuesto del título es preparado con 3-[2-(pirid-3-il)-vinil]-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del etil éster a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 10

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = 3,4-Dimetoxi-fenil, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.

El compuesto del título es preparado con 3-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-vinil]-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del etil éster a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 11

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = 2-tiofen-2-il etilenil, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.

El compuesto del título es preparado con 3-[2-tiofen-2-il-vinil]-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del etil éster a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 12

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = indol-3-il, j=m, m= s=1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.

Preparación de 3-(1H-Indol-3-il)-1H-quinoxalin-2-ona

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada calentando la fenil-1,2-diamina comercialmente disponible (3.6 mmol) y el ácido indol-3-glioxílico (1 equiv.) en etanol (40 mL) hasta el reflujo durante 5 horas. Después que la mezcla es enfriada hasta la temperatura ambiente, el exceso de etanol fue evaporado *al vacío,* y el residuo es colocado bajo alto *vacío* durante 2 horas para dar 3-(1H-Indol-3-il)-1H-quinoxalin-2-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con 3-(1H-Indol-3-il)-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del etil éster a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 13

Los compuestos de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = 1*H*-indol-3-il metil, i = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.

Preparación de 3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1H-quinoxalin-2-ona

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con fenil-1,2-diamina y ácido indol-3-pirúvico a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 3-(1H-Indol-3-ilmetil)-1H-quinoxalin-2-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con 3-(1*H*-Indol-3-ilmetil)-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del etil éster a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 14

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = furan-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.

Preparación de 3-(furan-2-il)-1H-quinoxalin-2-ona

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con fenil-1,2-diamina y ácido furan-2-il glioxílico a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 3-(furan-2-il)-1H-quinoxalin-2-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con 3-(furan-2-il)-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del etil éster a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 15

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente Z = 1*H* benzoimidazol-2-il, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ hidrógeno.

Preparación de 3-(1H-benzoimidazol-2-il)-1H-quinoxalin-2-ona

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con fenil-1,2-diamina y ácido (1*H*-benzoimidazol-2-il) oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 3-(1*H*-benzoimidazol-2-il)-1H-quinoxalin-2-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con 3-(1*H*-benzoimidazol-2-il)-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del etil éster a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 16

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente. X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = 1*H*-imidazol-2-ilmetil, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno.

Preparación de 3-(1H-Imidazol-2-ilmetil)-1H-quinoxalin-2-ona

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con fenil-1,2-diamina y ácido (1*H*-Imidazol-2-ilmetil) oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 3-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1H-quinoxalin-2-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con 3-(1H-Imidazol-2-ilmetil)-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplos 2, seguido por la reducción del etil éster a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 17

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OEt, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = cloro, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno.

Preparación de 3-cloro-1H-quinoxalin-2-ona

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con fenil-1,2-diamina y ácido oxálico a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar la 1,4-Dihidro quinoxalina-2,3-diona. La 1,4-Dihidro quinoxalina-2,3-diona es luego tratada con $SOCl_2$ en 2.5% DMF:tolueno, calentada hasta 130ºC, agitada durante 2 h, filtrada y concentrada para proporcionar la 3-cloro-1H-quinoxalin-2-ona en forma cruda.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con 3-cloro-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2.

Ejemplo 18

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-3-il, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno.

Una mezcla del compuesto del título del Ejemplo 17 (0.055 mmol), ácido 3-tiofeno borónico (0.28 mmol), carbonato de cesio (0.22 mmol), fluoruro de potasio monohidrato (0.44 mmol) es colocada en un matraz de fondo redondo y es purgada dos veces con nitrógeno. A esta mezcla es añadido DME y la solución resultante es purgada nuevamente con nitrógeno antes que paladio tetrakis(trifenilfosfina) (10 mol%) sea añadido. Después de purgar dos veces más con nitrógeno, la mezcla es calentada hasta reflujo durante 20 horas. La mezcla es luego enfriada y luego diluida con agua y extraída tres veces con EtOAc. Las capas combinadas de EtOAc son lavadas una vez con salmuera, secadas ($MgSO_4$), filtradas y concentradas *al vacío*. El residuo es purificado por cromatografía en columna eluyendo con 20-40% de EtOAc-hexano para producir el precursor de etil éster del compuesto del título. El etil éster es luego hidrolizado hasta el ácido libre a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2 para llegar al compuesto del título.

Ejemplo 19

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = 2-pirid-3-il acetilenil, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno.

El compuesto del título es preparado mediante la reacción de una solución desgasificada del compuesto del título del Ejemplo 17 (4 mmol), 2-pirid-3-il acetileno (4 mmol), y 1 ml de trietilamina y 10 ml de acetonitrilo con $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.2 mmol) y CuI (0.1 mmol). La mezcla de reacción resultante es desgasificada y agitada durante 5 minutos a temperatura ambiente. La reacción es luego calentada hasta 90ºC y agitada durante 12 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción es concentrada *al vacío* y purificada por columna de sílice para proporcionar el etil éster del compuesto del título. El etil éster es luego hidrolizado hasta el ácido libre a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2 para llegar al compuesto del título.

Ejemplo 20

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = 2,3-dihidrobenzofuran-5-il, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = F_6$ = hidrógeno.

A una solución desgasificada del compuesto del título del Ejemplo 17 (1 mmol) y *2,3*-dihidrobenzofuran-5-il estannano (2 mmol) es añadido $Pd(PPh_3)_4$ (10 mol%). La mezcla es desgasificada con nitrógeno dos veces adicionales y calentada hasta 100ºC durante 3 horas. La mezcla enfriada es concentrada *al vacío* y el residuo es purificado por cromatografía en columna (30% EtOAc/Hexano) para dar el etil éster del compuesto del título. El etil éster es luego hidrolizado a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2 para dar el compuesto del título.

Ejemplo 21

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W = -NH-. Z = propargil, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno.

El compuesto del título es formado reaccionando una solución 0.1 M del compuesto del título del Ejemplo 17 en DMF con propargilamina (1.2 equiv.) en presencia de K_2CO_3 (2 equiv.) a temperatura ambiente durante 5-12 horas. La mezcla de reacción resultante es luego extraída con EtOAc, lavada con $NaHCO_3$, agua, y salmuera, y el extracto lavado es concentrado *al vacío.* El residuo es luego purificado por cromatografía en sílice para producir el etil éster del compuesto del título. El etil éster es luego hidrolizado hasta el ácido libre a través del tratamiento con LiOH para llegar al compuesto del título.

Ejemplo 22

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W = -N(etil)-, Z = bencil, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno.

El compuesto del título es formado reaccionando una solución 0.1 M del compuesto del título del Ejemplo 17 en DMF con benciletilamina (1.2 equiv.) en presencia de K_2CO_3 (2 equiv.) a temperatura ambiente durante 5-12 horas. La mezcla de reacción resultante es luego extraída con EtOAc, lavada con $NaHCO_3$, agua, y salmuera, y el extracto lavado es concentrado *al vacío.* El residuo es luego purificado por cromatografía en sílice para producir el etil éster del compuesto del título. El etil éster es luego hidrolizado hasta el ácido libre a través del tratamiento con LiOH para llegar al compuesto del título.

Ejemplo 23

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W = -NH-, Z = pirid-3-il, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno.

El compuesto del título es formado reaccionando una solución 0.1 M del compuesto del título del Ejemplo 17 en DMF con 3-aminopiridina (1.2 equiv.) en presencia de K_2CO_3 (2 equiv.) a temperatura ambiente durante 5-12 horas. La mezcla de reacción resultante es luego extraída con EtOAc, lavada con $NaHCO_3$, agua, y salmuera, y el extracto lavado es concentrado *al vacío.* El residuo es luego purificado por cromatografía en sílice para producir el etil éster del compuesto del título. El etil éster es luego hidrolizado hasta el ácido libre a través del tratamiento con LiOH para llegar al compuesto del título.

Ejemplo 24

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tetrazolil, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno.

El compuesto del título es formado reaccionando una solución 0.1 M del compuesto del título del Ejemplo 17 en DMF con tetrazol (1.2 equiv.) en presencia de K_2CO_3 (2 equiv.) a temperatura ambiente durante 5-12 horas. La mezcla de reacción resultante es luego extraída con EtOAc, lavada con $NaHCO_3$, agua, y salmuera, y el extracto lavado es concentrado al vacío. El residuo es luego purificado por cromatografía en sílice para producir el etil éster del compuesto del título. El etil éster es luego hidrolizado hasta el ácido libre a través del tratamiento con LiOH para llegar al compuesto del título.

Ejemplo 25

El compuesto de la Fórmula I. Donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = morfolino, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno.

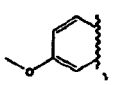
El compuesto del título es formado reaccionando una solución 0.1 M del compuesto del título del Ejemplo 17 en DMF con morfolina (1.2 equiv.) en presencia de K_2CO_3 (2 equiv.) a temperatura ambiente durante 5-12 horas. La mezcla de reacción resultante es luego extraída con EtOAc, lavada con $NaHCO_3$; agua, y salmuera, y el extracto lavado es concentrado *al vacío.* El residuo es luego purificado por cromatografía en sílice para producir el etil éster del compuesto del título. El etil éster es luego hidrolizado hasta el ácido libre a través del tratamiento con LiOH para llegar al compuesto del título.

Ejemplo 26

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W = -O-, Z = tiofen-3-il-metil, j = 3. m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno.

El compuesto del título es formado reaccionando una solución 0.1 M del compuesto del título del Ejemplo 17 en DMF con tiofen-3-il metanol (1.2 equiv.) en presencia de K_2CO_3 (2 equiv.) a temperatura ambiente durante 5-12 horas. La mezcla de reacción resultante es luego extraída con EtOAc, lavada con $NaHCO_3$, agua, y salmuera, y el extracto lavado es concentrado *al vacío.* El residuo es luego purificado por cromatografía en sílice para producir el etil éster del compuesto del título. El etil éster es luego hidrolizado hasta el ácido libre a través del tratamiento con LiOH para llegar al compuesto del título.

Ejemplo 27

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno.

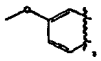
Preparación de 7-Metoxi-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con 4-Metoxi-benceno-1,2-diamina y ácido (tiofen-2-il) oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 7-Metoxi-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con 7-Metoxi-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del etil éster a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 28

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son . W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = hidrógeno.

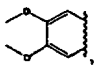
Preparación de 6-Metoxi-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona

El precursor 2-nitro amida del presente ejemplo es preparado con 4-Metoxi-2-nitroanilina (1 equiv.) y ácido 2-(tiofen-2-il) oxoacético (1 equiv.) en DMF en presencia de DCC a temperatura ambiente hasta 80ºC para llegar al precursor 2-nitro amida (N-(4-Metoxi-2-nitro-fenil)-2-oxo-2-tiofen-2-il-acetamida). El precursor 2-nitro amida es sometido a condiciones de hidrogenación catalítica (H_2/Pd/C en MeOH) formando la amina seguido por el cierre de anillo para formar 6-Metoxi-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con 6-Metoxi-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del etil éster a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 29

El compuesto de la Fórmula I, donde A = TBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son . W está ausente. Z = tiofen-2-il j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.

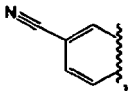
Preparación de 6,7-Metoxi-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con 4,5-Dimetoxi-benceno-1,2-diamina y ácido (tiofen-2-il) oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 6,7-Metoxi-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con 6,7-Metoxi-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del etil éster a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 30

El compuesto de la Fórmula 1, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son . W está ausente. Z = tiofen-2-il, j= 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.

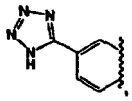
Preparación de 6-ciano-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con 4-ciano-benceno-1,2-diamina y ácido (tiofen-2-il) oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 6-ciano-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con 6-ciano-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del etil éster a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 31

El compuesto de la Fórmula 1, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6 =$ hidrógeno.

Preparación de 6-tetrazol-5-il-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con 4-ciano-benceno-1,2-diamina y ácido (tiofen-2-il) oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 6-ciano-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona. El compuesto ciano es luego creado con NaN_3 (5 eqiv.), Et_3N (3 equiv.), en xilenos en un tubo sellado y calentado hasta 140ºC y agitado 12 horas para proporcionar la 6-tetrazol-5-il-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona después de la extracción y la purificación.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con 6-tetrazol-5-il-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del etil éster a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 32

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y, Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6 =$ hidrógeno.

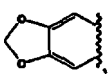
Preparación de 2-Tiofen-2-il-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona

La pirazin-3-ona del presente ejemplo es preparada con 2,3-diamino piridina y ácido (tiofen-2-il) oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 2-tiofen-2-il-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con 2-tiofen-2-il-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del etil éster a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 33

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = hidrógeno.

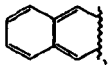
Preparación de 7-Tiofen-2-il-5H-1,3-dioxa-5,8-diaza-ciclopenta[b]naftalen-6-ona

La naftalen-6-ona del presente ejemplo es preparada con Benzo[1,3]dioxol-5,6-diamina y ácido (tiofen-2-il) oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 7-tiofen-2-il-5H-1,3-dioxa-5,8-diaza-ciclopenta [b]naftalen-6-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con 7-tiofen-2-il-5H-1,3-dioxa-5,8-diaza-ciclopenta[b]naftalen-6-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del etil éster a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 34

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tHOC, G = OH L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.

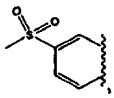
Preparación de 3-Tiofen-2-il-1H-benzo[g]quinoxalin-2-ona

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con naftileno-2,3-diamina y ácido (tiofen-2-il) oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 3-Tiofen-2-il-1H-benzo[g]quinoxalin-2-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con 3-Tiofen-2-il-1H-benzo[g]quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del etil éster a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 35

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.

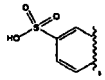
Preparación de 6-Metanosulfonil-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con 4-Metanosulfonil-benceno-1,2-diamina y ácido (tiofen-2-il) oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 6-Metanosulfonil-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con 6-Metanosulfonil-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del etil éster a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 36

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.

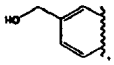
Preparación de ácido 2-Oxo-3-tiofen-2-il-1,2-diHidro-quinoxalina-6-sulfónico

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con ácido 3,4-Diaminobencenosulfónico y ácido (tiofen-2-il) oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar ácido 2-Oxo-3-tiofen-2-il-1,2-dihidro-quinoxalina-6-sulfónico.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con ácido 2-Oxo-3-tiofen-2-il-1,2-dihidro-quinoxalina-6-sulfónico y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del etil éster a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 37

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son . W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.

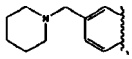
Preparación de 6-Hidroximetil-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con (3,4-Diamino-fenil)-metanol y ácido (tiofen-2-il) oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 6-Hidroximetil-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con 6-Hidroximetil-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del etil éster a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 38

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente. X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son . W está ausente. Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.

Preparación de 6-Piperidin-1-ilmetil-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada primero a través de la oxidación de Swern con DMSO y $(COCl)_2$ de 6-Hidroximetil-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona para formar 2-Oxo-3-tiofen-2-il-1,2-dihidro-quinoxalina-6-carbaldehído. El compuesto 6-carboxaldehído luego experimenta la aminación reductiva con piperidina en acetonitrilo en presencia de $NaCNBH_3$ y ácido acético para proporcionar, después de un tratamiento final acuoso y la purificación, 6-Piperidin-1-ilmetil-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con 6-Piperidin-1-ilmetil-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del etil éster a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 39

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son . W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3 m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.

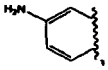
Preparación de 6-Nitro-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con 4-Nitro-benceno-1,2-diamina y ácido (tiofen-2-il) oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 6-Nitro-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con 6-Nitro-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del etil éster a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 40

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.

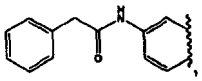
Preparación de 6-amino-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada mediante la reducción de la 6-nitro-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona del Ejemplo 39 con $H_2NNH_2 \cdot H_2O$ en presencia de Pd/C en MeOH a reflujo.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con 6-amino-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del etil éster a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 41

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.

Preparación de N-(2-Oxo-3-tiofen-2-il-1,2-dihidro-quinoxalin-6-il)-2-fenil-acetamida

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada tratando 6-amino-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona del Ejemplo 40 con ácido fenetil cloruro para proporcionar, después del tratamiento final y la purificación, N-(2-Oxo-3-tiofen-2-il-1,2-dihidro-quinoxalin-6-il)-2-fenil-acetamida.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con N-(2-Oxo-3-tiofen-2-il-1,2-dihidro-quinoxalin-6-il)-2-fenil-acetamida y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del etil éster a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 42

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente. X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.

Preparación de 6-Nitro-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con 4-Nitro-benceno-1,2-diamina y ácido (tiofen-2-il) oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 6-Nitro-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con 6-Nitro-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del etil éster a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 43

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente. Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.

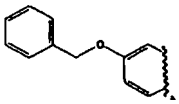
Preparación de 6-hidroxi-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con 3,4-diaminofenol (el cual es preparado tratando 3,4-dinitrofenol con $H_2NNH_2 \cdot H_2O$, Pd/C refluido en MeOH), y ácido (tiofen-2-il) oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 6-hidroxi-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con 6-hidroxi-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del etil éster a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 44

El compuesto de la Fórmula 1, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 =R_6 hidrógeno.

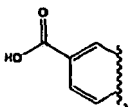
Preparación de 6-Benciloxi-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada tratando 6-hidroxi-3-tiofen-2-ml-1H-quinoxalin-2-ona del Ejemplo 43 en DMF con bromometil benceno en presencia de K_2CO_3 a una temperatura entre 25ºC a 80ºC. La mezcla de reacción resultante, después del tratamiento final y la purificación, proporciona 6-benciloxi-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con 6-benciloxi-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción del etil éster a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 45

El compuesto de la Fórmula I, donde A = TBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3 m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.

Preparación de etil éster del ácido 2-Oxo-3-tiofen-2-il-1,2-dihidro-quinoxalina-6-carboxílico

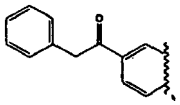
La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con etil éster del ácido 3,4-Diamino-benzoico y ácido (tiofen-2-il) oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar el etil éster del ácido 2-Oxo-3-tiofen-2-il-1,2-dihidro-quinoxalina-6-carboxílico.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con etil éster del ácido 2-Oxo-3-tiofen-2-il-1,2-dihidro-quinoxalina-6-carboxílico y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción de los etil ésteres a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 46

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de



carbono a los cuales están unidos son W está ausente Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno.

Preparación de 6-Fenilacetil-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona

Paso 40a

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con etil éster del ácido 2-Oxo-3-tiofen-2-il-1,2-dihidro-quinoxalina-6-carboxílico del Ejemplo 45 a través de la hidrólisis del etil éster de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2 para proporcionar el ácido carboxílico.

Paso 40b

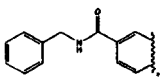
El ácido carboxílico es luego disuelto en DMF en presencia de DCC y trietilamina y a la mezcla de reacción resultante es añadido (MeO)NHMe para formar la amida de Weinreb. La amida de Weinreb es luego tratada con bromuro de bencil magnesio en THF a -75ºC para proporcionar, después de la extracción y la purificación, la 6-Fenilacetil-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con 6-Fenilacetil-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción de los etil ésteres a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 47

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de



carbono a los cuales están unidos son W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno.

Preparación de bencilamida del ácido 2-Oxo-3-tiofen-2-il-1,2-dihidro-quinoxalina-6-carboxílico

Paso 41a

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con bencilamida del ácido 2-Oxo-3-tiofen-2-il-1,2-dihidro-quinoxalina-6-carboxílico del Ejemplo 45 a través de la hidrólisis del etil éster de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2 para proporcionar el ácido carboxílico.

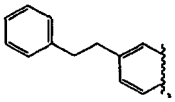
Paso 41b

El ácido carboxílico es luego disuelto en DMF en presencia de DCC y trietilamina y a la mezcla de reacción resultante es añadido bencil amina para proporcionar, después de la extracción y la purificación, bencilamida del ácido 2-Oxo-3-tiofen-2-il-1,2-dihidro-quinoxalina-6-carboxílico.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con bencilamida del ácido 2-Oxo-3-tiofen-2-il-1,2-dihidro-quinoxalina-6-carboxílico y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción de los etil ésteres a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 48

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno.

Preparación de 6-Fenetil-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con 6-Fenilacetil-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona del Ejemplo 46 a través de tratamiento con H_2/Pd-C en presencia de ácido acético para formar el compuesto 6-fenetil.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

El compuesto del título es preparado con 6-Fenetil-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2, seguido por la reducción de los etil ésteres a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 49

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OEt, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno.

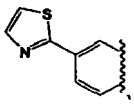
Preparación de 6-bromo-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona

La quinoxalin-2-ona del presente ejemplo es preparada con 4-bromo-2-nitroanilina y ácido (tiofen-2-il) oxoacético a través del método descrito en el Ejemplo 12 para proporcionar 6-bromo-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona.

Acoplamiento de Mitsunobu al Macrociclo

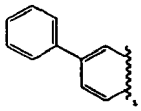
El compuesto del título es preparado con 6-bromo-3-tiofen-2-il-1H-quinoxalin-2-ona y el compuesto del título del Ejemplo 1 bajo las condiciones de Mitsunobu descritas en el Ejemplo 2 para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 50

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno.

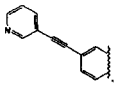
A una solución desgasificada del compuesto del título del Ejemplo 49 (1 mmol) y tiazol-2il estannano (2 mmol) es añadido $Pd(PPh_3)_4$ (10 mol%). La mezcla es desgasificada con nitrógeno dos veces adicionales y calentada hasta 100ºC durante 3 horas. La mezcla enfriada es concentrada *al vacío* y el residuo es purificado por cromatografía en columna (30% EtOAc/Hexano) para dar el etil éster del compuesto del título. El etil éster es luego hidrolizado a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2 para dar el compuesto del título.

Ejemplo 51

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno.

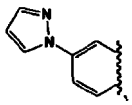
Una mezcla del compuesto del título del Ejemplo 49 (0.055 mmol), ácido fenil borónico (0.28 mmol), carbonato de cesio (0.22 mmol), fluoruro de potasio monohidrato (0.44 mmol) es colocada en un matraz de fondo redondo y es purgada dos veces con nitrógeno. A esta mezcla es añadido DME y la solución resultante es purgada nuevamente con nitrógeno antes que paladio tetrakis(trifenilfosfina) (10 mol%) es añadido. Después de purgar dos veces más con nitrógeno, la mezcla es calentada hasta el reflujo durante 20 horas. La mezcla es luego enfriada y luego diluida con agua y extraída tres veces con EtOAc. Las capas combinadas de EtOAc son lavadas una vez con salmuera, secadas ($MgSO_4$), filtradas y concentrada *al vacío.* El residuo es purificado por cromatografía en columna eluyendo con 20-40% de EtOAc-hexano para producir el precursor de etil éster del compuesto del título. El etil éster es luego hidrolizado hasta el ácido libre a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2 para llegar al compuesto del título.

Ejemplo 52

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, R_5 = R_6 = hidrógeno.

El compuesto del título es preparado mediante la reacción de una solución desgasificada del compuesto del título del Ejemplo 49 (4 mmol), 2-pirid-3-il acetileno (4 mol), y 1 ml de trietilamina y 10 ml de acetonitrilo con $PdCl_2$ $(PPh_3)_2$ (0.2 mmol)) y CuI (0.1 mmol). La mezcla de reacción resultante es desgasificada y agitada durante 5 minutos a temperatura ambiente. La reacción es luego calentada hasta 90ºC y agitada durante 12 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción es concentrada *al vacío* y purificada por columna de sílice para proporcionar el etil éster del compuesto del título. El etil éster es luego hidrolizado hasta el ácido libre a través del tratamiento con LiOH como fue esclarecido en el Ejemplo 2 para llegar al compuesto del título.

Ejemplo 53

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, R_5 = R_6 = hidrógeno.

El compuesto del título es preparado añadiendo a una mezcla seca del compuesto del título del Ejemplo 49 (0.068 mmol), imidazol (2 eq.), Cs_2CO_3 (3 eq.), Xantfos (30 mol %), y $Pd(OAc)_2$ bajo dioxano nitrógeno. La mezcla de reacción es luego desgasificada y agitada a 75ºC durante 18 horas. Al completar la reacción, monitoreada a través de TLC, la mezcla de reacción es diluida con DCM, filtrada, y concentrada *al vacío.* La mezcla de reacción es luego purificada a través de cromatografía en columna de sílice con 5% MeOH/$CHCl_3$ para proporcionar el etil éster del compuesto del título. El etil éster es luego hidrolizado por las condiciones establecidas en el Ejemplo 2 para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 54

El compuesto de la Fórmula 1, donde A = -(C=O)-O-R^1, donde R^1 = ciclopentil, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.

54a - *Desprotección de la amina*

0.041 mmol del compuesto del título del Ejemplo 2 es disuelto en 4ml de una solución 4 M de HCl en dioxano y agitada durante 1 hora. El residuo de la reacción 54a es concentrado *al vacío.*

54b - *Reactivo cloroformoato*

El reactivo cloroformoato 54b es preparado disolviendo 0.045 mmol de ciclopentanol en THF (3 ml) y añadiendo 0.09 mmol) de fosgeno en tolueno (20%). La mezcla de reacción resultante es agitada a temperatura ambiente durante 2 horas y el solvente es eliminado *al vacío.* Al residuo es añadido DCM y posteriormente concentrado hasta secarse dos veces *al vacío* produciendo el reactivo cloroformoato 54b.

54c - *Formación del carbamato*

El carbamato del título es preparado disolviendo el residuo 54a en 1 ml de THF, añadiendo 0.045 mmol de TEA, y enfriando la mezcla de reacción resultante hasta 0ºC. A esta mezcla de reacción a 0ºC es añadido el reactivo cloroformoato 54b en 3 ml de THF. La mezcla de reacción resultante es reaccionada durante 2 horas a 0ºC, extraída con EtOAc, lavada por medio de bicarbonato de sodio 1 M, agua y salmuera, secada sobre $MgSO_4$, y concentrada *al vacío* hasta secarse. El compuesto crudo es purificado por columna de sílice y el etil éster es posteriormente hidrolizado por el procedimiento establecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 55

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, donde R^1 = ciclobutil, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.

El compuesto del título es preparado por el método descrito en el Ejemplo 54 con el compuesto del título del Ejemplo 2 y ciclobutanol.

Ejemplo 56

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, donde R^1 = ciclohexil, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 hidrógeno.

El compuesto del título es preparado por el método descrito en el Ejemplo 54 con el compuesto del título del Ejemplo 2 y ciclohexanol.

Ejemplo 57

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, donde R^1 = , G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.

El compuesto del título es preparado por el método descrito en el Ejemplo 54 con el compuesto del título del Ejemplo 2 y (R)-3-hidroxitetrahidrofurano.

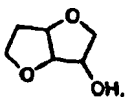
Ejemplo 58

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, donde R^1 = , G = OH, L = ausente X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil W está ausente Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.

El compuesto del título es preparado por el método descrito en el Ejemplo 54 con el compuesto del título del Ejemplo 2 y (S)-3-hidroxitetrahidrofurano.

Ejemplo 59

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, donde R^1 = , G = OH, L = ausente X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.

El compuesto del título es preparado por el método descrito en el Ejemplo 54 con el compuesto del título del Ejemplo 2 y .

Ejemplo 60

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-R^1, donde R^1 = ciclopentil, G = OH, L = ausente X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y $R_1 = R_6$ = hidrógeno.

El compuesto del título es preparado con el compuesto del título del Ejemplo 2 en 4 ml de una solución 4 M de HCl en dioxano y agitando la mezcla de reacción durante 1 hora. El residuo de la reacción es concentrado *al vacío.* A este residuo, 4 ml de THF y 0.045 mmol de TEA es añadido, la mezcla es enfriada hasta 0ºC, a la cual son añadidos 0.045 mmol del ácido ciclopentil cloruro. La mezcla de reacción resultante es agitada durante 2 horas a 0ºC. La mezcla de reacción es luego extraída con EtOAc, lavada con bicarbonato de sodio 1 M, agua y salmuera, secada sobre $MgSO_4$ y concentrada hasta secarse *al vacío.* El compuesto crudo es purificado por columna de sílice y el etil éster es posteriormente hidrolizado por el procedimiento establecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 61

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-NH-R^1, donde R^1 = ciclopentil G = OH, L = ausente X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno.

El compuesto del título es preparado con el compuesto del título del Ejemplo 2 en 4 ml de una solución 4 M de HCl en dioxano y agitando durante 1 hora. El residuo de la reacción resultante es concentrado *al vacío,* disuelto en 4 ml THF, y enfriado hasta 0ºC. A la solución a 0ºC son añadidos 0.045 mmol de ciclopentil isocianato y la mezcla de reacción resultante es agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución es luego extraída con EtOAc, lavada con 1% HCl, agua y salmuera, secada sobre $MgSO_4$, y concentrada *al vacío* hasta secarse. El compuesto crudo es purificado por columna de sílice y el etil éster es posteriormente hidrolizado por el procedimiento establecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 62

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=S)-NH-R^1, donde R^1 = ciclopentil, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, i = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno.

El compuesto del título es preparado con el compuesto del título del Ejemplo 2 en 4 ml de una solución 4 M de HCl en dioxano y agitando durante 1 hora. El residuo de la reacción resultante es concentrado *al vacío,* disuelto en 4ml THF, y enfriado hasta 0ºC. A la solución a 0ºC son añadidos 0.045 mmol de ciclopentil isotiocianato y la mezcla de reacción resultante es agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución es luego extraída con EtOAc, lavada con 1% HCl, agua y salmuera, secada sobre $MgSO_4$, y concentrada *al vacío* hasta secarse. El compuesto crudo es purificado por columna de sílice y el etil éster es posteriormente hidrolizado por el procedimiento establecido en el Ejemplo 2.

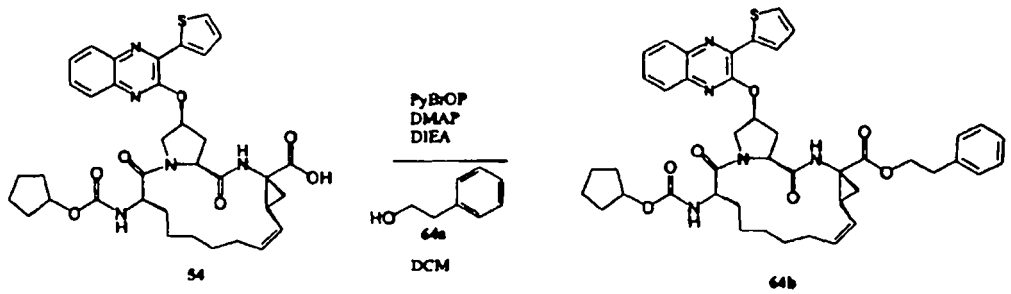
Ejemplo 63

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -$S(O)_2$-R^1, donde R^1 = ciclopentil G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1 y $R_5 = R_6$ = hidrógeno.

El compuesto del título es preparado con el compuesto del título del Ejemplo 2 en 4 ml de una solución 4 M de HCl en dioxano y agitando durante 1 hora. Al residuo concentrado resultante de la reacción, el cual ha sido disuelto en 4 ml THF, son añadidos 0.045 mmol de TEA, y es enfriado hasta 0ºC. A la solución a 0ºC son añadidos 0.045 mmol de ciclopentil sulfonil cloruro y la mezcla de reacción resultante es agitada a 0ºC durante 2 horas. La solución es luego extraída con EtOAc, lavada con bicarbonato de sodio 1 M, agua y salmuera, secada sobre $MgSO_4$, y concentrada *al vacío* hasta secarse. El compuesto crudo es purificado por columna de sílice y el etil éster es posteriormente hidrolizado por el procedimiento establecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 64

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, R^1 = ciclopentil, G = -O-fenetil, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.

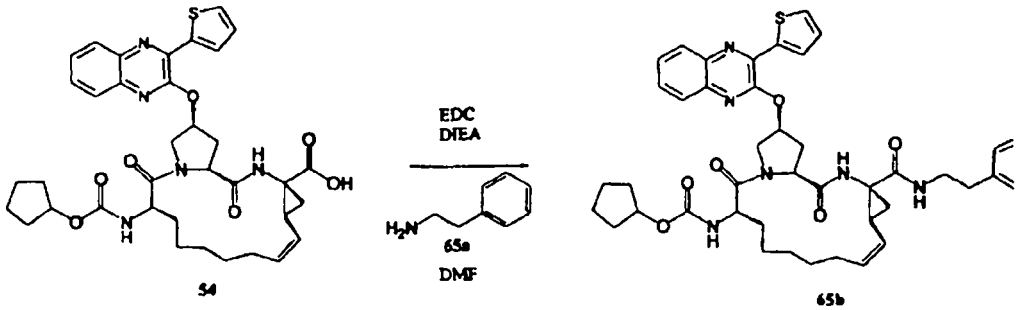


El compuesto del título es preparado añadiendo a una solución del compuesto del título del Ejemplo 54 y fenetil alcohol 64a en 0.5 ml DCM, es añadido 1.2 eq. PyBrOP, 4 eq. DIEA, y una cantidad catalítica de DMAP a 0ºC. La mezcla de reacción resultante es agitada durante 1 hora a 0ºC y luego calentada hasta la temperatura ambiente durante un periodo de 4-12 horas. La mezcla de reacción es purificada por cromatografía flash en gel de sílice usando diferentes proporciones de hexanos:EtOAc como la fase de elución (9:1→5:1→3:1→1:1) para proporcionar el compuesto del título fenetil éster aislado 64b.

Otros ésteres pueden ser hechos usando los mismos procedimientos.

Ejemplo 65

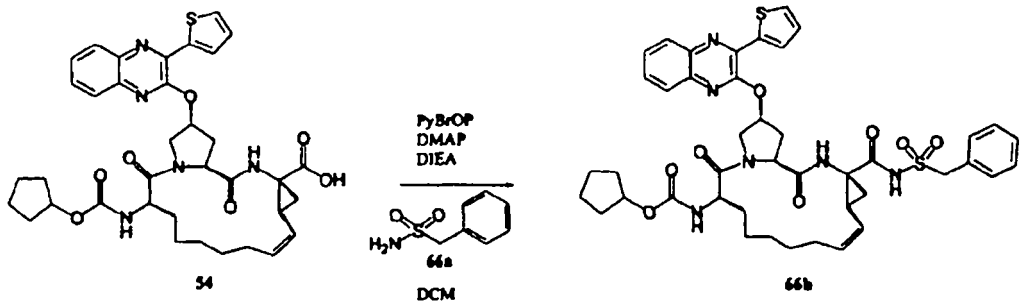
El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, R^1 = ciclopentil, G = -NH-fenetil, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.



El compuesto del título es preparado añadiendo a una solución del compuesto del título del Ejemplo 54 y fenetilamina 65a (0.05 ml) en 0.5 ml DMF, EDC (1.2 eq.) y DIEA (4 eq.) a º0C. La mezcla de reacción resultante es agitada 1 hora. Posteriormente, la reacción es calentada hasta la temperatura ambiente durante un periodo de 4-12 horas. La mezcla de reacción es purificada por cromatografía flash en gel de sílice usando diferentes proporciones de hexanos:EtOAc como la fase de elución (9:1→5:1→3:1→1:1) para proporcionar el compuesto del título fenetil amida 65b. Otras amidas pueden ser hechas a través del mismo procedimiento.

Ejemplo 66

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, R^1 = ciclopentil, G = -NHS(O)$_2$-fenetil L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.



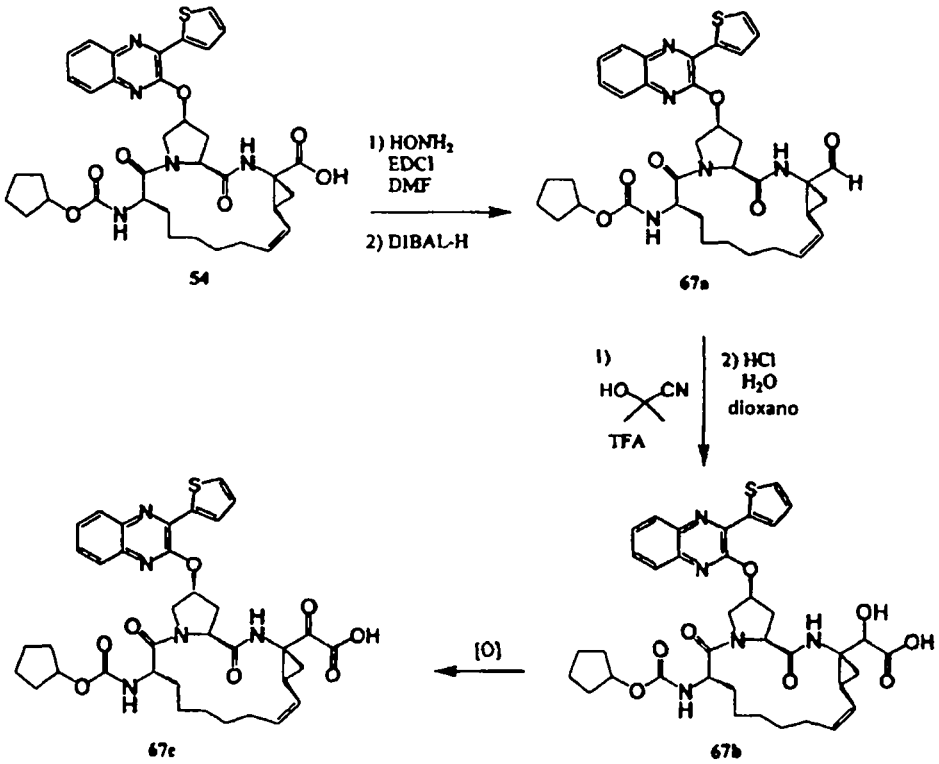
54 66a 66b

El compuesto del título es preparado añadiendo a una solución del compuesto del título del Ejemplo 54 y α-toluenosulfonamida 66a (10 mg) en 0.5 ml DCM, es añadido 1.2 eq. PyBrOP, 4eq. DIEA, y una cantidad catalítica de DMAP a 0ºC. La mezcla de reacción resultante es agitada durante 1 hora y luego se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante un periodo de 4-12 horas. La mezcla de reacción es purificada por cromatografía flash en gel de sílice usando diferentes proporciones de hexanos:EtOAc como la fase de elución (9:1→5:1→3:1→1:1) para proporcionar el compuesto del título sulfonamida 66b.

Otras sulfonamidas pueden ser hechas a través del mismo procedimiento.

Ejemplo 67

El compuesto de la Fórmula I. Donde A = -(C=O)-O-R^1, R^1 = ciclopentil, G = -(C=O)-OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.



54 67a 67b 67c

El compuesto del título es preparado añadiendo a una solución del compuesto del título del Ejemplo 54 en 0.5 ml DMF, EDC (1.2 eq.) y DIEA (4eq.) a 0ºC. La mezcla de reacción resultante es agitada 1 hora. Posteriormente, la reacción es calentada hasta la temperatura ambiente durante un periodo de 4-12 horas. La mezcla de reacción es purificada por cromatografía flash en gel de sílice para proporcionar hidroxiamida. La hidroxiamida es luego tratada con DIBAL-H a -78ºC en THF durante 2 horas. La mezcla de reacción es luego diluida con 8 ml EtOAc, lavada con agua y salmuera, secada sobre Na_2SO_4, y concentrada *al vacío* para producir el aldehído 67a. A una solución del aldehído 67a en 0.5 ml THF, es añadido α-hidroxi-α-metil-propionitrilo (0.1 ml) y una cantidad catalítica de TFA a 0ºC. La mezcla de reacción resultante es calentada desde 0ºC hasta la temperatura ambiente durante un periodo de 4-12 horas seguido por la hidrolisis con ácido clorhídrico concentrado en dioxano. La reacción es luego extraída con EtOAc, y lavada con agua y salmuera para producir el compuesto α-hidroxi 67b en su forma cruda. El compuesto crudo 67b experimenta una oxidación de Dess-Martin en THF (0.5 ml), proporcionando el compuesto α-carbonil 67c en forma cruda. El compuesto crudo 67c es purificado por cromatografía flash en gel de sílice usando diferentes proporciones de hexanos:EtOAc como la fase de elución (9:1→5:1→3:1→1:1) para proporcionar el compuesto del título ceto ácido aislado 67c.

Ejemplo 68

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, R^1 = ciclopentil, G = -(C=O)-O-fenetil, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.

El compuesto del título es preparado con el compuesto del título ceto ácido del Ejemplo 67 y fenetanol de acuerdo con el procedimiento establecido en el Ejemplo 64.

Ejemplo 69

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, R^1 = ciclopentil, G = -(C=O)-NH-fenetil, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.

El compuesto del título es preparado con el compuesto del título ceto ácido del Ejemplo 67 y fenetil amina de acuerdo con el procedimiento establecido en el Ejemplo 65.

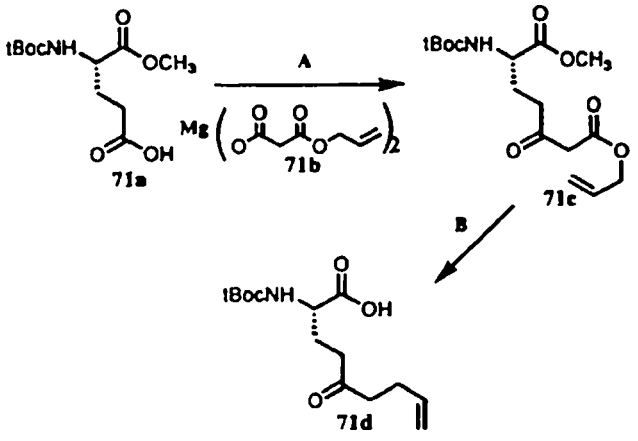
Ejemplo 70

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, R^1 = ciclopentil, G = -(C=O)-NH-$S(O)_2$-bencil, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 R_6 = hidrógeno.

El compuesto del título es preparado con el compuesto del título ceto ácido del Ejemplo 67 y α-toluenosulfonamida de acuerdo con el procedimiento establecido en el Ejemplo 66.

Ejemplo 71

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = -(C=O)CH_2-, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.



Síntesis del ácido (2S)-N-Boc-amino-5-oxo-non-8-enoico

71A. El aminoácido antes mencionado es preparado añadiendo a una solución de monoalil éster de ácido malónico en THF seco bajo N_2 a -78ºC, n-Bu_2Mg en forma de gotas durante un periodo de 5 min. La suspensión resultante es luego agitada a temperatura ambiente durante 1 hora y evaporada hasta secarse. La sal de Mg sólida 71b es secada *al vacío*.

El derivado de ácido glutámico 71a es primero mezclado con 1,1'-carbonildiimidazol en THF anhidro y la mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 1 hora para activar la mitad del ácido libre. Posteriormente, el derivado ácido glutámico activado es canulado en una solución de sal de Mg 49b y la mezcla de reacción obtenida es agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla luego es diluida con etil acetato y la solución orgánica es lavada con 0.5 N HCl (a 0ºC) y salmuera, secada y evaporada. El residuo obtenido es resuelto a través de cromatografía en sílice con 35-40% etil acetato en un sistema eluente de hexanos para producir diéster 71c.

71B. A una solución agitada de tetrakis (trifenilfosfina) Pd (0) en DMF seca es añadido el diéster en DMF. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 3.5 horas. La DMF es evaporada bajo presión reducida y el residuo diluido con EtOAc. La solución de EtOAc es lavada con 0.5 N 0ºC HCl, salmuera, secada y evaporada. El residuo es cromatografiado en gel de sílice usando 15% a 20% de EtOAc en hexano como eluente para proporcionar el producto intermedio de metil éster.

El producto intermedio de metil éster es luego diluido con THF y agua, $LiOH \cdot H_2O$ es añadido y la mezcla resultante es agitada a temperatura ambiente durante 25 horas, donde el completamiento de la hidrólisis es monitoreado por TLC. La mezcla de reacción es concentrada *al vacío* para eliminar la mayor parte del THF y luego diluida con cloruro de metileno. La solución resultante es lavada con HCl 1 N, secada con Na_2SO_4 anhidro y concentrada *al vacío*. Para eliminar las impurezas menores y el exceso de Boc_2O, el producto crudo es purificado a través de cromatografía flash usando un gradiente del solvente desde 100% hexano → 100% EtOAc como el eluente. Ácido (2S)-N-Boc-amino-5-oxo-non-8-enoico 71d es obtenido. Para detalles adicionales de la síntesis del aminoácido precedente puede ser encontrado en T. Tsuda y otros, J. *Am. Chem. Soc*., **1980**, 102, 6381-6384 y WO 00/59929.

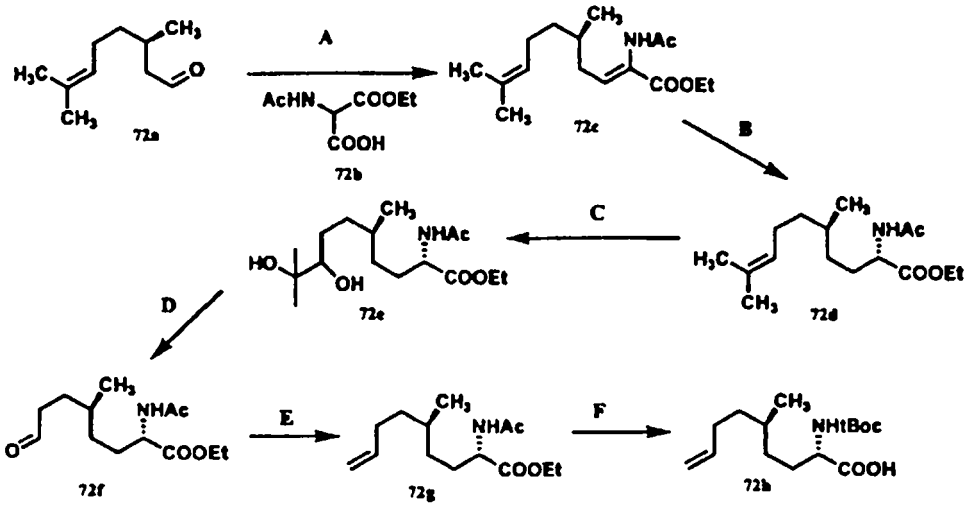
71C. *Síntesis del mesilato precursor del péptido cíclico modificado*

El mesilato precursor del péptido cíclico modificado es preparado usando la ruta sintética detallada en el Ejemplo 1 usando ácido (2S)-N-Boc-amino-5-oxo-non-8-enoico 71d en lugar del ácido Boc-L-2-amino-8-nonenoico 1a seguido por la conversión al mesilato correspondiente a través del método descrito en el Ejemplo 2.

El compuesto del título es preparado con el mesilato precursor del péptido cíclico modificado formado en 71C y 3-(tiofen-2-il)-1H-quinoxilin-2-ona por las condiciones de Mitsunobu esclarecidas en el Ejemplo 2 seguido por la hidrolisis del etil éster a través del método establecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 72

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = -$CH(CH_3)CH_2$-, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno.



Síntesis del ácido (2S, 5R)-N-Boc-2-amino-5-metil-non-8-enoico (72 h)

72A. Al etil 2-acetamidomalonato sólido 72b es añadido (R)-(+)-citronelal 72a en una solución de piridina durante 1 min. La solución resultante es enfriada en un baño a 10ºC y anhidruro acético es añadido durante 4 min. La solución resultante es agitada durante 3 horas a temperatura ambiente y otra porción de etil 2-acetamidomalonato 72a es añadida. La mezcla resultante es agitada a temperatura ambiente durante 11 horas adicionales. Luego es añadido hielo y la solución es agitada durante 1.5 horas, luego la mezcla es diluida con 250 ml agua y extraída con dos porciones de éter. La fase orgánica es lavada con HCl 1 N, $NaHCO_3$ sat., secada sobre Na_2SO_4, concentrada y purificada por cromatografía flash (40% EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto 72c.

72B. A una solución desgasificada de 72c en etanol seco es añadido (*S*,*S*)-Et-DUPHOS Rh(COD)OTf. La mezcla es sometida a 30 psi de hidrógeno y agitada en un agitador Parr durante 2 horas. La mezcla resultante es evaporada hasta secarse para obtener el compuesto crudo 72d, el cual es usado en el paso posterior sin purificación.

72C. El compuesto 72d es disuelto en una mezcla de tBuOH/acetona/H_2O (1:1:1) y colocada en un baño de hielo (0ºC). NMMO y OsO_4 son consecutivamente añadidos y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. La mayor parte de la acetona es eliminada por evaporación al vacío y luego la mezcla es extraída con etil acetato. La capa orgánica es lavada adicionalmente con agua y salmuera, secada sobre $MgSO_4$ anhidro y evaporada hasta secarse. El diol 72e es obtenido con alta pureza después de la cromatografía flash en columna usando 1% de etanol en etil acetato como el eluente.

72D. A una solución de diol 72e en THF/H_2O (1:1) a 0ºC, $NaIO_4$ es añadido y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 3.5 horas. La mayor parte del solvente THF es posteriormente eliminada por evaporación al vacío y la mezcla restante es extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas son lavadas adicionalmente con 5% de solución de ácido cítrico acuosa, 5% $NaHCO_3$ ac. y salmuera, luego la fase orgánica es secada sobre $MgSO_4$ y evaporada hasta secarse al vacío. El producto intermedio aldehído 72f es usado en el siguiente paso en su forma cruda.

72E. A una solución de Ph_3PCH_3Br en tolueno anhidro, KHMDS es añadido formando una suspensión la cual es agitada a temperatura ambiente durante 30 min. bajo N_2. Después de agitar, la suspensión es enfriada hasta 0ºC, una solución de producto intermedio aldehído 72f en THF es añadida, la mezcla es calentada hasta la temperatura ambiente, y agitada durante 1 hora. La mayor parte del THF es evaporada al vacío, EtOAc es añadido a la mezcla y la fase orgánica es lavada con agua, 5% $NaHCO_3$ as. y salmuera. La fase orgánica es luego secada sobre $MgSO_4$ y evaporada hasta secarse al vacío. El compuesto puro 72 g es aislado después de la purificación a través de cromatografía flash en gel de sílice, usando hexano:EtOAc (3:2) como el eluente.

72F. A una solución del compuesto crudo 72 g en THF, Boc_2O, y DMAP son añadidos y la mezcla de reacción es calentada hasta el reflujo durante 2.5 horas. Posteriormente, la mayor parte del THF es evaporada, la mezcla cruda es diluida con cloruro de metileno y lavada con HCl 1 N para eliminar la DMAP. La capa orgánica es luego extraída con $NaHCO_3$ ac. saturado, secada con Na_2SO_4 anhidro y concentrada al vacío. El producto crudo es luego diluido con THF y agua, $LiOH \cdot H_2O$ es añadido y la mezcla resultante es agitada a temperatura ambiente durante 25 horas, donde el completamiento de la hidrólisis es monitoreada por TLC. La mezcla de reacción es concentrada al vacío para eliminar la mayor parte del THF y diluida posteriormente con cloruro de metileno. La solución resultante es lavada con HCL 1 N, secada con Na_2SO_4 anhidro y concentrada al vacío. Para eliminar las impurezas menores y el exceso de Boc_2O, el producto crudo es purificado a través de cromatografía flash usando un gradiente del solvente desde 100% hexano → 100% EtOAc como el eluente. Ácido (2*S*,5*R*)-N-Boc-2-amino-5-metil-non-8-enoico 72 h es obtenido. Para detalles adicionales de la síntesis del aminoácido precedente ver WO 00/59929.

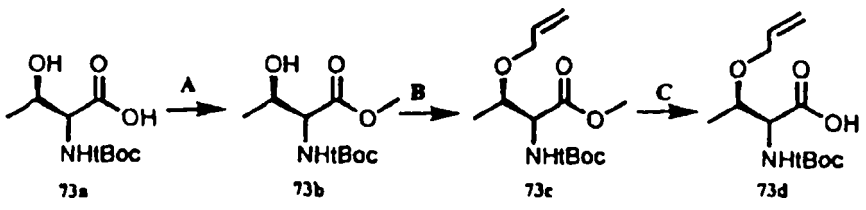
Síntesis del mesilato precursor del péptido cíclico modificado

El mesilato precursor del péptido cíclico modificado es preparado usando la ruta sintética detallada en el Ejemplo 1 usando el ácido ((2*S*, 5*R*)-N-Boc-2-amino-5-metil-non-8-enoico 72 h en lugar del ácido Boc-L-2-amino-8-nonenoico 1a seguido por la conversión al mesilato correspondiente a través del método descrito en el Ejemplo 2.

El compuesto del título es preparado con el mesilato precursor del péptido cíclico modificado formado en 72G y 3-(tiofen-2-il)-1H-quinoxilin-2-ona por las condiciones de Mitsunobu esclarecidas en el Ejemplo 2 seguido por la hidrolisis del etil éster a través del método establecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 73

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = -O-, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente. Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, R_5 = metil, y R_6 = hidrógeno.



Síntesis de N-Boc-O-alil-(L)-treonina (73d)

73A. Boc-(L)-treonina 73a es parcialmente disuelta en cloruro de metileno/metanol a 0ºC. Una solución de diazometano en dietil éter es añadida hasta la coloración amarilla, indicando la presencia de diazometano. Con la evaporación de los solventes, el metil éster crudo 73b es obtenido.

73B. El producto intermedio 73b es disuelto en dietil éter anhidro, Ag_2O es añadido y tamices moleculares de 4Å recientemente activados. Finalmente, alil yoduro es añadido a la mezcla de reacción y es agitada hasta reflujo. Dos porciones adicionales de alil yoduro son añadidas a la mezcla de reacción después de un periodo de 20 horas y 30 horas y la agitación es continuada durante un total de 36 horas. La mezcla es luego filtrada a través de celita y purificada por cromatografía flash en gel de sílice, usando EtOAc/hexano (1:4) como el eluente, para proporcionar el compuesto 73c.

73C. El compuesto 73c es disuelto en una mezcla de THF/MeOH/H_2O (2:1:1) y LiOH·H_2O es añadido. La solución es agitada a temperatura ambiente durante 2 horas, y es acidificada con HCL 1 N hasta pH ~ 3 antes que los solventes sean eliminados *al vacío*. El compuesto crudo resultante 73d es obtenido. Para detalles adicionales de la síntesis precedente ver WO 00/59929.

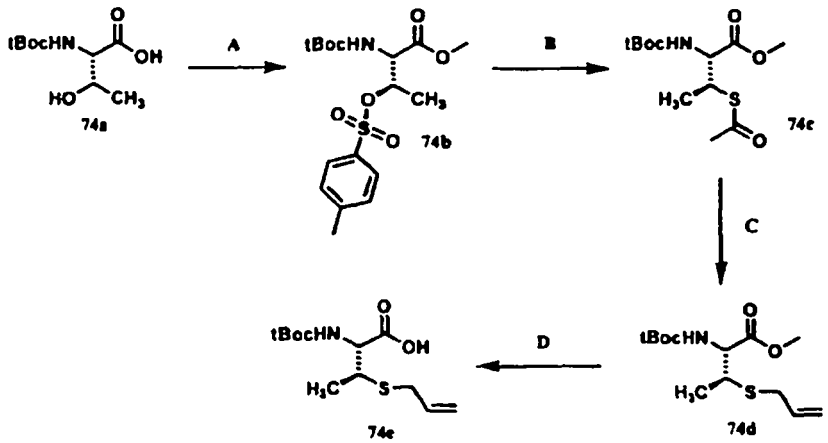
73D. *Síntesis del mesilato precursor del péptido cíclico modificado*

El mesilato precursor del péptido cíclico modificado es preparado usando la ruta sintética detallada en el Ejemplo 1 usando *N*-Boc-*O*-alil-(L)-treonina 73d en lugar del ácido Boc-L-2-amino-8-nonenoico 1a seguido la por conversión al mesilato correspondiente a través del método descrito en el Ejemplo 2.

El compuesto del título es preparado con el mesilato precursor del péptido cíclico modificado formado en 73D y 3-(tiofen-2-il)-1H-quinoxilin-2-ona por las condiciones de Mitsunobu esclarecidas en el Ejemplo 2 seguido por la hidrolisis del etil éster a través del método establecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 74

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = -S-, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, R_5 = metil, y R_6 = hidrógeno.



Síntesis del ácido (2S, 3S)-N-Boc-2 amino-3(mercaptoalil) butanoico (74e)

74A. El compuesto 74a es disuelto en piridina y la solución es enfriada hasta 0ºC en un baño de hielo, tosil cloruro es añadido en porciones pequeñas y la mezcla de reacción es particionada entre dietil éter y H_2O. La capa de éter es lavada adicionalmente con 0.2 N HCl y salmuera, secada sobre $MgSO_4$ anhidro, filtrada y concentrada hasta secarse al vacío. La purificación del material crudo por cromatografía flash en gel de sílice, usando hexano/EtOAc (gradiente desde una relación de 8:2 a 7:3) como el eluente, conduce al aislamiento del derivado de tosil 74b.

74B. A una solución del derivado de tosil 74b en DMF anhidro, tioacetato de potasio es añadido y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 24 horas. La mayor parte del DMF es luego evaporado *al vacío* y la mezcla restante es particionada entre EtOAc y H_2O. La capa acuosa es re-extraída con EtOAc, las capas orgánicas combinadas son lavadas con salmuera, secadas sobre $MgSO_4$ anhidro y evaporadas hasta secarse. La purificación del material crudo por cromatografía flash en gel de sílice usando hexano/EtOAc (relación 4:1) como el eluente, proporciona tioéster 74c.

74C. A una solución de tioéster 74c H_2O/EtOH (relación 3:5) y solución acuosa de 0.2 M NaOH son añadidos y la mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Alil yoduro es luego añadido y la agitación es continuada a temperatura ambiente durante 30 min. adicionales. La mezcla de reacción es concentrada a la mitad de su volumen original y luego extraída con EtOAc. La capa acuosa es acidificada hasta pH -3 con HCl 0.5 N acuoso, frío, y re-extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con salmuera, secadas sobre $MgSO_4$ anhidro y evaporadas hasta secarse al vacío. La mezcla de reacción cruda contiene al menos cuatro productos; todos los productos son aislados después de la cromatografía flash en gel de sílice, usando hexano/EtOAc (gradiente desde 9:1 a 3:1). El producto deseado 74d es el compuesto menos polar.

74D. Una solución del compuesto 74d en MeOH/H_2O (3:1) es mezclada con NaOH (0.3 N) acuoso durante 24 horas a temperatura ambiente y durante 1 hora a 40ºC. La mezcla de reacción es acidificada con HCL 0.5 N acuoso frío, el MeOH es eliminado al vacío y la mezcla acuosa restante es extraída con EtOAc. La fase orgánica es secada sobre $MgSO_4$ y evaporada hasta secarse en para obtener el compuesto 74e. Para detalles adicionales de la síntesis de aminoácido 74e, ver WO 00/59929.

74E. *Síntesis del mesilato precursor del péptido cíclico modificado*

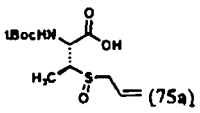
El mesilato precursor del péptido cíclico modificado es preparado usando la ruta sintética detallada en el Ejemplo 1 usando el ácido (2S, 3S)-N-Boc-2 amino-3(mercaptoalil)butanoico 74e en lugar del ácido Boc-L-2-amino-8-nonenoico 1a seguido la por conversión al mesilato correspondiente a través del método descrito en el Ejemplo 2.

El compuesto del título es preparado con el mesilato precursor del péptido cíclico modificado formado en 74E y 3-(tiofen-2-il)-1H-quinoxilin-2-ona por las condiciones de Mitsunobu esclarecidas en el Ejemplo 2 seguido por la hidrolisis del etil éster a través del método establecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 75

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = -S(O)-, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, R_5 = metil, y R_6 = hidrógeno.

Formación del aminoácido modificado



(75a)

75A. El aminoácido modificado es preparado disolviendo metaperiodato de sodio (1.1 eq.) en agua y enfriado hasta 0ºC en un baño de hielo seguido por la adición en forma de gotas de una solución del compuesto 75d en dioxano. La mezcla de reacción resultante es agitada durante una hora a 0ºC y 4 horas a 40ºC. La mezcla de reacción es concentrada, agua es añadida, y la mezcla es extraída con cloruro de metileno dos veces. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua, salmuera, secadas con $MgSO_4$ anhidro y concentradas *al vacío.* El metil éster es luego reducido a través del método establecido en el Ejemplo 74D para llegar al aminoácido modificado 75a. Para detalles adicionales concernientes a la reacción de oxidación del azufre, ver S.A. Burrage y otros, *Tett. Lett.*, **1998**, *39*, 2831-2834.

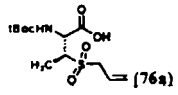
75B. *Síntesis del mesilato precursor del péptido cíclico modificado*

El mesilato precursor del péptido cíclico modificado es preparado usando la ruta sintética detallada en el Ejemplo 1 usando el aminoácido modificado 75a en lugar del ácido Boc-L-2-amino-8-nonenoico 1a seguido la por conversión al mesilato correspondiente a través del método descrito en el Ejemplo 2.

El compuesto del título es preparado con el mesilato precursor del péptido cíclico modificado formado en 75B y 3-(tiofen-2-il)-1H-quinoxilin-2-ona por las condiciones de Mitsunobu esclarecidas en el Ejemplo 2 seguido por la hidrolisis del etil éster a través del método establecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 76

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = -$S(O)_2$-, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, R_5 = metil, y R_6 = hidrógeno.

Formación de modified aminoácido 

76A. El aminoácido modificado es preparado disolviendo metaperiodato de sodio (1.1 eq.) en agua y enfriada hasta 0ºC en un baño de hielo seguido por la adición en forma de gotas de una solución del compuesto 76d en dioxano. La mezcla de reacción resultante es agitada durante una hora a 0ºC y 4 horas a 40ºC. La mezcla de reacción es concentrada, agua es añadida, y la mezcla es extraída con cloruro de metileno dos veces. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua, salmuera, secadas con $MgSO_4$ anhidro y concentradas *al vacío.* El metil éster es luego reducido a través del método establecido en el Ejemplo 74D para llegar al aminoácido modificado 76a. Para detalles adicionales concernientes la reacción de oxidación del azufre, ver S.A. Burrage y otros, *Tett. Lett.,* **1998**, *39*, 2831-2834.

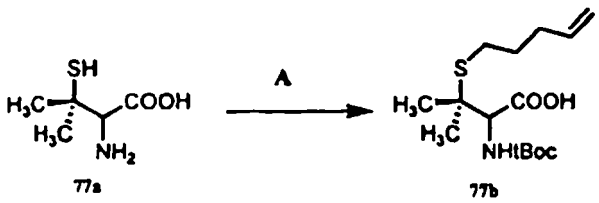
76B. *Síntesis del mesilato precursor del péptido cíclico modificado*

El mesilato precursor del péptido cíclico modificado es preparado usando la ruta sintética detallada en el Ejemplo 1 usando el aminoácido modificado 76a en lugar del ácido Boc-L-2-amino-8-nonenoico 1a seguido la por conversión al mesilato correspondiente a través del método descrito en el Ejemplo 2.

El compuesto del título es preparado con el mesilato precursor del péptido cíclico modificado formado en 76B y 3-(tiofen-2-il)-1H-quinoxilin-2-ona por las condiciones de Mitsunobu esclarecidas en el Ejemplo 2 seguido por la hidrolisis del etil éster a través del método establecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 77

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = $-SCH_2CH_2-$, X = Y = tiofen-3-il, Z = hidrógeno, j = 0, m = s = 1, y $R_5 = R_6 = CH_3$.



77A. *Síntesis del ácido (S)-N-Boc-2-amino-3-metil-3(1-mercapto-4-butenil)butanoico(77b)*

L-Penicilamina 77a es disuelta en DMF/DMSO (5:1), posteriormente, 4-bromopenteno y $CsOH \cdot H_2O$ son añadidos a la mezcla y la agitación es continuada durante unas 12 horas adicionales. El DMF es posteriormente eliminado *al vacío,* la mezcla restante es diluida con 0.5 N HCl (a 0ºC) para ajustar el pH a ~ 4-5 y luego extraída con 2 porciones de EtOAc. La fase orgánica es lavada con salmuera (2x), secada sobre $MgSO_4$ y evaporada hasta secarse para proporcionar el ácido carboxílico crudo 77a.

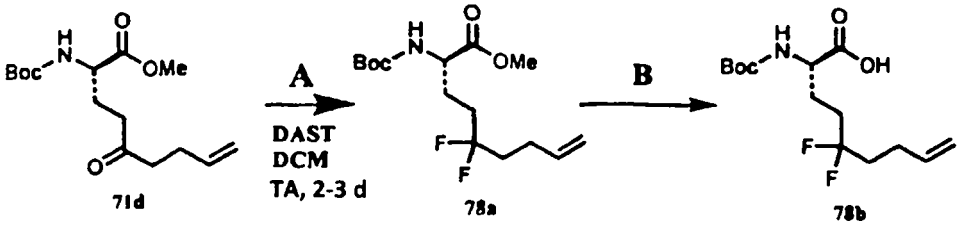
77B. *Síntesis del mesilato precursor del péptido cíclico modificado*

El mesilato precursor del péptido cíclico modificado es preparada usando la ruta sintética detallada en el Ejemplo 1 usando el aminoácido modificado 77a en lugar del ácido Boc-L-2-amino-8-nonenoico 1a seguido la por conversión al mesilato correspondiente a través del método descrito en el Ejemplo 2.

El compuesto del título es preparado con el mesilato precursor del péptido cíclico modificado formado en 77B y 3-(tiofen-2-il)-1H-quinoxilin-2-ona por las condiciones de Mitsunobu esclarecidas en el Ejemplo 2 seguido por la hidrolisis del etil éster a través del método establecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 78

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = CF_2CH_2, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.



Síntesis del ácido (2S)-N-Boc-amino-5-difluoro-non-8-enoico (78b)

78A. A una solución del compuesto cetona 71d (0.30 g, 1 mmol) en 5 ml DCM, DAST (Dietilaminoazufretrifluoruro, 0.2 g, 1.2 eq) es añadido. La reacción es mantenida a temperatura ambiente durante un periodo de 2-3 días. El solvente es evaporado y el residuo es purificado por cromatografía flash en gel de sílice usando diferentes proporciones de hexanos:EtOAc como eluente (9:1→5:1→3:1→1:1), proporcionando el metil éster aislado 78a. Para detalles adicionales concernientes a la síntesis precedente, ver Tius, Marcus A y otros, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 16; 3291-3304.

78B. *El metil éster 78a es disuelto en THF/MeOH/H_2O (2:1:1) y LiOH·H_2O es añadido*

La solución es agitada a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego es acidificada con HCl 1 N a pH ~ 3 antes de que los solventes sean eliminados *al vacío* para proporcionar el ácido (2S)-N-Boc-amino-5-difluoro-non-8-enoico crudo 78b.

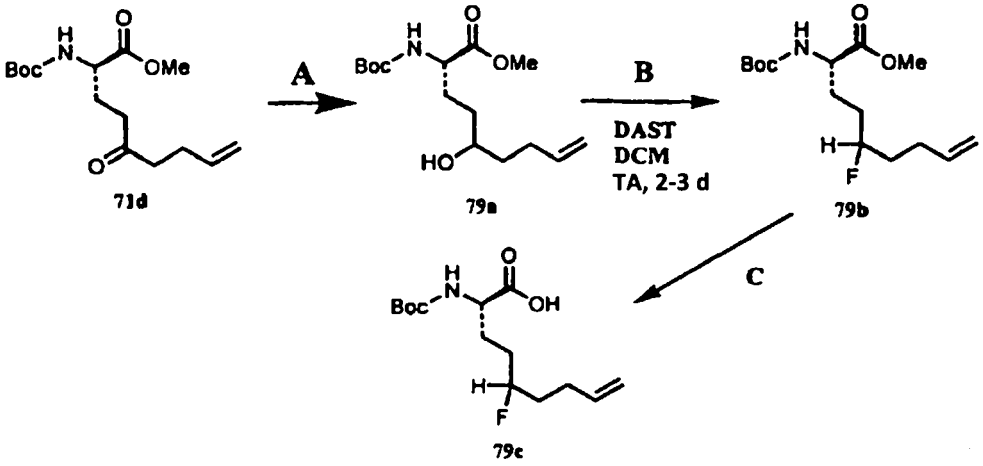
78C. *Síntesis del mesilato precursor del péptido cíclico modificado*

El mesilato precursor del péptido cíclico modificado es preparado usando la ruta sintética detallada en el Ejemplo 1 usando ácido (2S)-N-Boc-amino-5-difluoro-non-8-enoico crudo 78b en lugar del ácido Boc-L-2-amino-8-nonenoico 1a seguido la por conversión al mesilato correspondiente a través del método descrito en el Ejemplo 2.

El compuesto del título es preparado con mesilato precursor del péptido cíclico modificado formed en 78C y 3-(tiofen-2-il)-1H-quinoxilin-2-ona por las condiciones de Mitsunobu esclarecidas en el Ejemplo 2 seguido por la hidrolisis del etil éster a través del método establecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 79

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = -$CHFCH_2$-, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.



Síntesis de (2S)-N-Boc-amino-5-fluoro-non-8-enoic ácido (79c)

79A. A una solución del compuesto cetona 71d en 5 ml metanol, $NaBH_4$ (2:2 eq) es añadido. La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante un periodo de 2-6 horas, y luego apagada con 1 M cloruro de amonio y extraída con EtOAc (30 ml). El solvente es evaporado y el compuesto hidroxi crudo 79a es obtenido.

79B. El compuesto hidroxi 79a es disuelto en 5 ml DCM al cual DAST (0.2 g, 1.2 eq) es añadido y agitado a -45ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción es luego calentada hasta la temperatura ambiente y agitada durante un periodo de 2-3 días. El solvente es evaporado y el residuo es purificado por cromatografía flash en gel de sílice usando diferentes proporciones de hexanos:EtOAc como eluente (9:1→5:1→3:1→1:1), proporcionando el metil éster del compuesto monofluoro aislado 79b. Para detalles adicionales concernientes a la reacción precedente, ver Buist, Peter H y otros, *Tetrahedron Lett.,* **1987**, *28*, 3891-3894.

79C. El metil éster 79b es disuelto en THF/MeOH/H_2O (2:1:1) y $LiOH{\cdot}H_2O$ es añadido. La solución es agitada a temperatura ambiente durante 2horas, y es luego acidificada con 1N HCl a pH ~ 3 antes que los solventes sean eliminados *al vacío* para proporcionar el ácido (2S)-N-Boc-amino-5-difluoro-non-8-enoico crudo 79c.

79D. *Síntesis del mesilato precursor del péptido cíclico modificado*

El mesilato precursor del péptido cíclico modificado es preparado usando la ruta sintética detallada en el Ejemplo 1 usando ácido (2S)-N-Boc-amino-5-monofluoro-non-8-enoico crudo 79b en lugar del ácido Boc-L-2-amino-8-nonenoico 1a seguido la por conversión al mesilato correspondiente a través del método descrito en el Ejemplo 2.

El compuesto del título es preparado con el mesilato precursor del péptido cíclico modificado formado en 79C y 3-(tiofen-2-il)-1H-quinoxilin-2-ona por las condiciones de Mitsunobu esclarecidas en el Ejemplo 2 seguido por la hidrolisis del etil éster a través del método establecido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 80

El compuesto de la Fórmula II, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente. Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 hidrógeno.

80A. El precursor del péptido cíclico saturado es preparado por reducción catalítica del precursor del péptido cíclico del Ejemplo 1 con Pd/C en MeOH en presencia de H_2.

El compuesto del título es preparado con el mesilato precursor del péptido cíclico saturado formado en 80A y 3-(tiofen-2-il)-1H-quinoxilin-2-ona por las condiciones de Mitsunobu esclarecidas en el Ejemplo 2 seguido por la hidrolisis del etil éster a través del método establecido en el Ejemplo 2.

Los compuestos de la presente invención exhiben potentes propiedades inhibitorias contra la proteasa NS3 VCH. El siguiente ejemplo esclarece los ensayos en los que los compuestos de la presente invención son probados para los efectos contra el VCH.

Ejemplo 81

Ensayo de la Enzima Proteasa NS3/NS4a

La actividad y la inhibición de la proteasa del VCH es ensayada usando un sustrato fluorogénico internamente apagado. Un grupo DABCIL y uno EDANS están unidos a los extremos opuestos de un péptido corto. El apagado de la fluorescencia de EDANS por el grupo DABCIL es mitigado con la escisión proteolítica. La fluorescencia fue medida con un Dispositivo Molecular 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 es corrido en placas de Corning de 96 pocillos con mitad de área blanca (VWR 29444-312 [Corning 3693]) con proteasa NS3 del VCH de longitud completa 1b ligada con el cofactor NS4A (concentración final de la enzima de 1 a 15 nM). El ensayo bufer es complementado con 10 μM del cofactor NS4A Pep 4A (Anaspec 25336 o propio, MW 1424.8). RET S1 (Ac-Asp-Glu-Asp(EDANS)-Glu-Glu-Abu-[COO]Ala-Ser-Lys-(DABCYL)-NH_2, AnaSpec 22991, MW 1548.6) es usado como el sustrato péptido fluorogénico. El ensayo bufer contenía 50 mM Hepes a pH 7.5, 30 mM NaCl y 10 mM BME. La reacción de la enzima es seguida durante un tiempo de 30 minutos a temperatura ambiente en ausencia y presencia de inhibidores.

Los inhibidores peptídicos VCH Inh 1 (Anaspec 25345, MW 796.8) Ac-Asp-Glu-Met-Glu-Glu-Cys-OH, [-20ºC] y VCH Inh 2 (Anaspec 25346, MW 913.1) Ac-Asp-Glu-Dif-Cha-Cys-OH, fueron usados como compuestos de referencia.

Los valores IC50 fueron calculados usando XLFit en ActivityBase (IDBS) usando la ecuación 205:

$$y = A + ((B-A)/(1 + ((C/x)^D))).$$

Ejemplo 82

Ensayo del replicón basado en células

La cuantificación del replicon de ARN del VCH en líneas celulares (Ensayo basado en células del VCH)

Las líneas celulares, incluyendo la Huh-11-7 o la Huh 9-13, que albergan replicones del VCH (Lohmann, y otros Science 285:110-113, 1999) son sembradas a $5x10^3$ células/pocillos en placas de 96 pocillos y el medio alimentado que contiene DMEM (alta glucosa), 10% suero fetal de ternero, penicilina-estreptomicina y aminoácidos no esenciales. Las células son incubadas en una incubadora de 5% CO_2 a 37ºC. Al final del período de incubación, el ARN total es extraído y purificado a partir de las células usando el Kit Qiagen Rneasy 96 (Catalog No. 74182). Para amplificar el ARN VCH de manera que pueda ser detectado suficiente material por una sonda específica VCH (abajo), los cebadores específicos para VCH (abajo) median tanto la transcripción inversa del ARN VCH como la amplificación del ADNc mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) usando el Kit de Mezcla Maestra PCR-RT de Un Paso TaqMan (Applied Biosystems catalog no. 4309169). Las secuencias de nucleótidos de los cebadores PCR-RT, que son localizadas en la región NS5B del genoma del VCH, son las siguientes:

Cebador Forward VCH “RBNS5bfor”

5’GCTGCGGCCTGTCGAGCT:

Cebador Inverso VCH “RBNS5Brev”:

5’CAAGGTCGTCTCCGCATAC

La detección del producto PCR-RT fue llevada a cabo usando el Sistema de Detección de Secuencias (SDS) Prism 7700 de Applied Biosystems (ABI) que detecta la fluorescencia que es emitida cuando la sonda, la cual es etiquetada con un tinte reportero de fluorescencia y un tinte de apagado, es procesada durante la reacción PCR. El incremento en la cantidad de fluorescencia es medido durante cada ciclo de PCR y refleja el incremento en la cantidad del producto PCR-RT. Específicamente, la cuantificación se basa en el ciclo umbral, donde el gráfico de amplificación cruza un umbral de fluorescencia definido. La comparación de los ciclos umbrales de la muestra con un estándar conocido proporciona una medición altamente sensible de la concentración patrón relativa en diferentes muestras (ABI User Bulletin #2 Diciembre 11, 1997). La información es analizada usando el programa del SDS ABI versión 1.7. La concentración patrón relativa pueden ser convertida en números de copia de ARN empleando una curva estándar de estándares de ARN VCH con número de copia conocido (ABI User Bulletin #2 Diciembre 11, 1997).

El producto PCR-RT fue detectado usando la siguiente sonda etiquetada:

5’ FAM-CGAAGCTCCAGGACTGCACGATGCT-TAMRA

FAM = Tinte reportero de fluorescencia.

TAMRA: = Tinte de apagado.

La reacción de RT es realizada a 48ºC durante 30 minutos seguido por la PCR. Los parámetros del variador térmico usados para la reacción PCR en el Sistema de Detección de Secuencia ABI Prism 7700 fueron: un ciclo a 95ºC, 10 minutos seguido por 35 ciclos cada uno de los cuales incluyendo una incubación a 95ºC durante 15 segundos y una segunda incubación a 60ºC durante 1 minuto.

Para normalizar los datos a una molécula de control interno dentro del ARN celular, la PCR-RT es realizada en la gliceraldehídos-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) del ARN mensajero celular. El número de copia GAPDH es muy estable en las líneas celulares usadas. La PCR-RT GAPDH es realizada en la misma muestra de ARN exacta de la cual el número de copia del VCH es determinado. Los cebadores y sondas GAPDH, así como los estándares con los cuales se determina el número de copia, son contenidos en el Kit de Ensayo TaqMan ABI Pre-Desarrollado (catalog no. 4310884E). La relación del ARN del VCH/GAPDH es usada para calcular la actividad de los compuestos evaluados para la inhibición de la replicación del RNA del VCH.

Actividad de los compuestos como inhibidores de la replicación del VCH (Ensayo basado en células) en replicón que contiene líneas celulares Huh-7

El efecto de un compuesto anti-viral específico en los niveles de ARN del replicón del VCH en las células Huh-11-7 o 9-13 fue determinado comparando la cantidad de ARN del VCH normalizado para GAPDH (por ejemplo, la relación VCH/GAPDH) en las células expuestas al compuesto versus las células expuestas para los controles de 0% inhibición y de 100% de inhibición. Específicamente, las células fueron sembradas a $5x10^3$ células/pocillos en una placa de 96 pocillos y fueron incubadas con: 1) medio que contiene 1% DMSO (control 0% inhibición), 2) 100 unidades internacionales, IU/ml Interferón-alfa 2b en medio/1%DMSO ó 3) medio/1%DMSO que contiene una concentración fija del compuesto. Las placas de 96 pocillos como se describió anteriormente fueron luego incubadas a 37ºC durante 3 días (ensayo de clasificación primario) ó 4 días (determinación IC50). El por ciento de inhibición fue definido como:

$$\% \text{ Inhibición} = [100-((S-C2)/C1-C2))] \times 100$$

donde

S = la relación del número de copia ARN VCH/número de copia ARN GAPDH en la muestra;

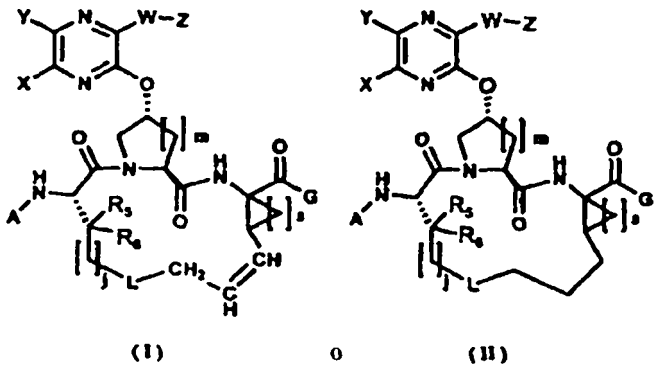
C1 = la relación del número de copia ARN VCH/número de copia ARN GAPDH en el control 0% inhibición (medio/1%DMSO); y

C2 = la relación del número de copia ARN VCH/número de copia ARN GAPDH en el control 100% inhibición (100 IU/ml Interferón-alfa 2b).

La curva dosis-respuesta del inhibidor fue generada añadiendo el compuesto en diluciones triples en serie en tres corridas a los pocillos comenzando con la concentración más alta de un compuesto específico a 10 uM y terminando con la concentración más baja de 0.01 uM. Una serie de dilución adicional (1 uM hasta 0.001 uM por ejemplo) fue realizada si el valor IC50 no estaba en el rango lineal de la curva. El IC50 fue determinado en base al programa ActivityBase IDBS usando Microsoft Excel "XL Fit" en el cual A = valor 100% inhibición (100 IU/ml Interferón-alfa 2b), B = valor control 0% inhibición (medio/1%DMSO) y C = punto medio de la cuerva definido como C=(B-A/2)+A. Los valores A, B y C son expresados como la relación de ARN VCH/ARN GAPDH determinado para cada muestra en cada pocillo de una placa de 96 pocillos como se describió anteriormente. Para cada placa el promedio de 4 pocillos fue usado para definir los valores de 100% y 0% de inhibición.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I o II:



(I) o (II)

A es independientemente seleccionado de hidrógeno; -(C-O)-O-R_1, -(C=O)-R_2, -C(=O)-NH-R_2, -C(=S)-NH-R_2, o -$S(O)_2$-R_2;

G es independientemente seleccionado de -OH, -O-(C_1-C_{12} alquil), -$NHS(O)_2$-R_1, -(C=O)-R_2; -(C=O)-O-R_1, o -(C=O)-NH-R_2; L está ausente o es independientemente seleccionado de -S-, -SCH_2-, -SCH_2-CH_2-, -$S(O)_2$-, -$S(O)_2$ CH_2CH_2-, -S(O)-, -S(O)CH_2CH_2-, -O-, -OCH_2-, -OCH_2CH_2-, -(C=O)-CH_2-, -$CH(CH_3)CH_2$-, -$CFHCH_2$-, o -CF_2CH_2-;

X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman una mitad cíclica seleccionada de aril, aril sustituido, heteroaril, o heteroaril sustituido; W está ausente, o es independientemente seleccionado de -O-, -S-, -NH-, -C(O)NR_1- o -NR_1-;

Z es independientemente seleccionado de hidrógeno; -CN, -SCN, -NCO, -NCS, -$NHNH_2$, -N_3, halógeno, -R_4, -C_3-C_{12} cicloalquil, -C_3-C_{12} cicloalquil sustituido, aril, aril sustituido, heteroaril, heteroaril sustituido, heterocicloalquil, heterocicloalquil sustituido, y -NH-N=CH(R_1);

Cada R_1 es independientemente seleccionado de hidrógeno, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 alquil sustituido, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquenil sustituido, C_2-C_6 alquinil, C_2-C_6 alquinil sustituido, C_3-C_{12} cicloalquil, C_3-C_{12} cicloalquil sustituido, aril, aril sustituido, arilalquil, arilalquil sustituido, heteroaril, heteroaril sustituido, heteroarilalquil, heteroarilalquil sustituido, heterocicloalquil, o heterocicloalquil sustituido;

Cada R_2 es independientemente seleccionado de hidrógeno, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 alquil sustituido, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquenil sustituido, C_2-C_6 alquinil, C_2-C_6 alquinil sustituido, C_3-C_{12} cicloalquil, C_3-C_{12} cicloalquil sustituido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, aril, aril sustituido, arilalquil, arilalquil sustituido, heteroaril, heteroaril sustituido, heteroarilalquil, heteroarilalquil sustituido, heterocicloalquil, o heterocicloalquil sustituido;

Cada R_4 es independientemente seleccionado de:

(i) -C_1-C_6 alquil que contiene 0,1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, aril, aril sustituido, heteroaril, o heteroaril sustituido;

(ii) -C_2-C_6 alquenil que contiene 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, aril, aril sustituido, heteroaril, o heteroaril sustituido; o

(iii) -C_2-C_6 alquinil que contiene 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, aril, aril sustituido, heteroaril, o heteroaril sustituido;

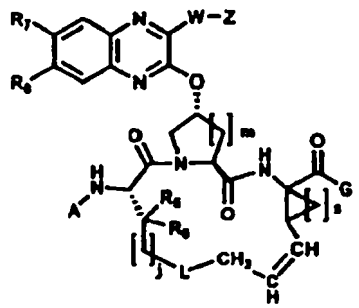
R_5 y R_6 son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o metil;

j = 0, 1, 2, 3, ó 4;

m = 0, 1, ó 2; y

s = 0, 1 ó 2.

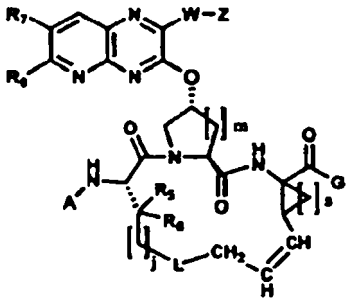
2. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es de la Fórmula III:



(III)

donde R_7 y R_8 son independientemente seleccionados de R_4 como se definió en la reivindicación 1.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es de la Fórmula IV:



(IV)

donde R_7 y R_8 son independientemente seleccionados de R_4 como se definió en la reivindicación 1.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde W está ausente y Z es tiofenil.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde W es -CH=CH- y Z es tiofenil.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual es seleccionado de:

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = 2-(formamido)-tiazol-4-il, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = etil, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = fenil, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = 4-metoxifenil, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = 4-etoxifenil, j = 3, m = s = 1, y $R_5 = R_6$ = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = 5-bromotiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = 2-pirid-3-il etilenil, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = 3,4-Dimetoxi-fenil, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = 2-tiofen-2-il etilenil, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = indol-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = 1*H*-indol-3-il metil, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = furan-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z =1*H*-benzoimidazol-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = 1*H*-imidazol-2-ilmetil, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OEt, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = cloro, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-3-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G =OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = 2-pirid-3-il acetilenil, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = 2, 3-dihidrobenzofurano-5-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W = -NH-, Z = propargil, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W = -N(etil)-, Z = bencil, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

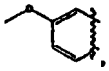
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W = -NH-, Z = pirid-3-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tetrazolil, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

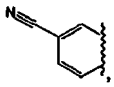
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = morfolino, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

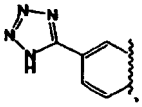
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W = -O-, Z = tiofen-3-il-metil, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son , W está ausente, Z = tiofen-2-il, j= 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

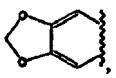
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son , W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

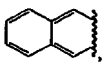
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son , W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son , W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

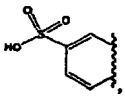
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son , W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

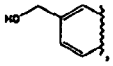
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son , W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

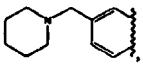
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son , W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

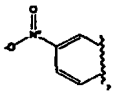
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son , W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

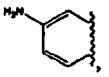
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son , W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

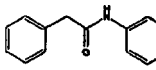
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

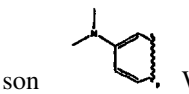
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

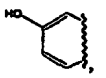
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

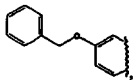
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

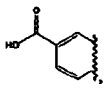
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

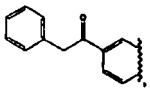
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

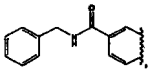
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

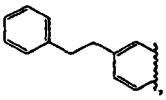
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

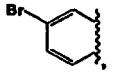
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

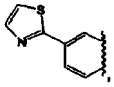
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

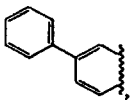
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

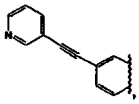
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

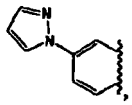
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OEt, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s =1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s =1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son  W está ausente, Z = tiofen-2-il, = 3, m = s =1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son , W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son , W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, donde R^1 = ciclopentil, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, donde R^1 = ciclobutil, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, donde R^1 = ciclohexil, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, donde R^1 = , G=OH,L= ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, donde R^1 = , G=OH,L= ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, donde R^1 = , G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-R^1, donde R^1 = ciclopentil, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-NH-R^1, donde R^1 = ciclopentil, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=S)-NH-R^1, donde R^1 = ciclopentil, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -$S(O)_2$-R^1, donde R^1 = ciclopentil, G = OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z= tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, R^1 = ciclopentil, G = -O-fenetil, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, R^1 = ciclopentil, G = -NH-fenetil, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, R^1 = ciclopentil, G = -$NHS(O)_2$-fenetil L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, R^1 = ciclopentil, G = -(C=O)-OH, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, R^1 = ciclopentil, G = -(C=O)-O-fenetil, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, R^1 = ciclopentil, G = -(C=O)-NH-fenetil, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = -(C=O)-O-R^1, R^1 = ciclopentil, G = -(C=O)-NH-$S(O)_2$-bencil, L = ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = -(C=O)CH_2-, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = -$CH(CH_3)CH_2$-, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno;

Los compuestos de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = -O-, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, R_5 = metil, y R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = -S-, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, R_5 = metil, y R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = -S(O)-, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, R_5 = metil, y R_6 = hidrógeno;

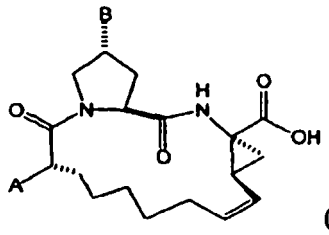
El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = -$S(O)_2$, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, R_5 = metil, y R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = -SCH_2CH_2-, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, R_5 = metil, y R_6 = hidrógeno;

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = CF_2CH_2, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno; y

El compuesto de la Fórmula I, donde A = tBOC, G = OH, L = -$CHFCH_2$-, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos son fenil, W está ausente, Z = tiofen-2-il, j = 3, m = s = 1, y R_5 = R_6 = hidrógeno.

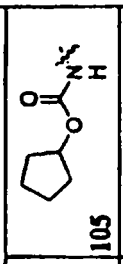
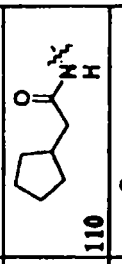
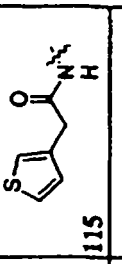
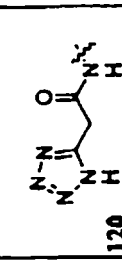
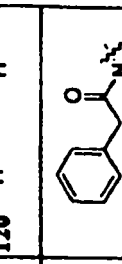
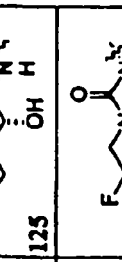
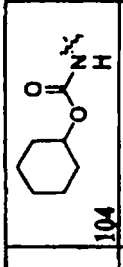
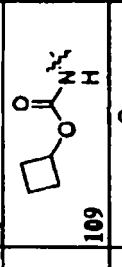
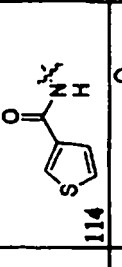
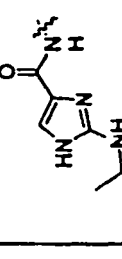
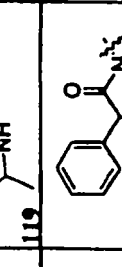
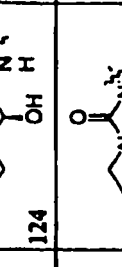
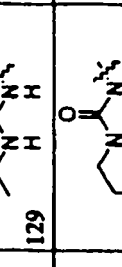
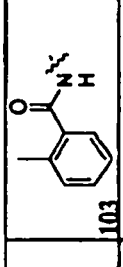
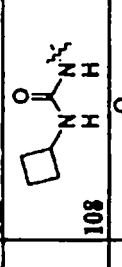
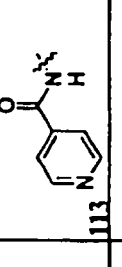
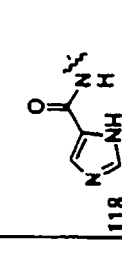
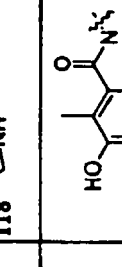
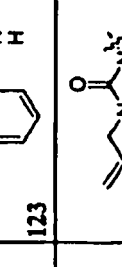
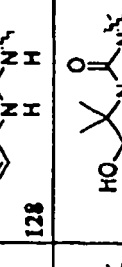
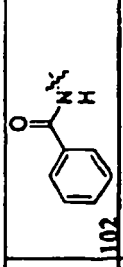
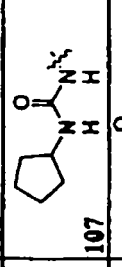
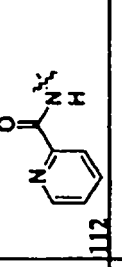
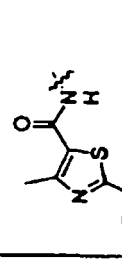
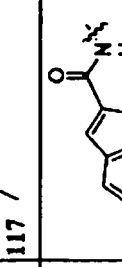
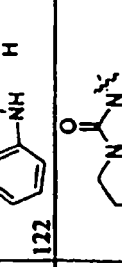
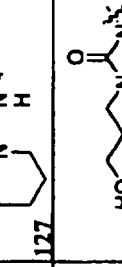
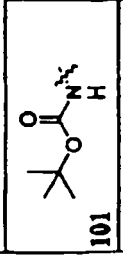
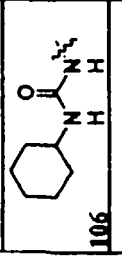
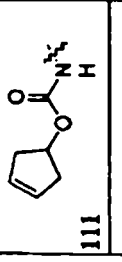
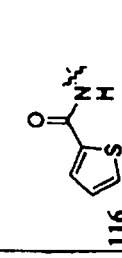
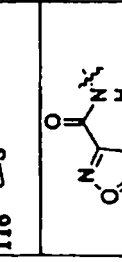
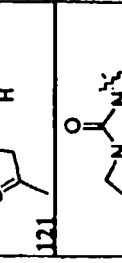
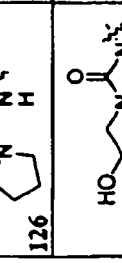
7. Un compuesto de la Fórmula V:

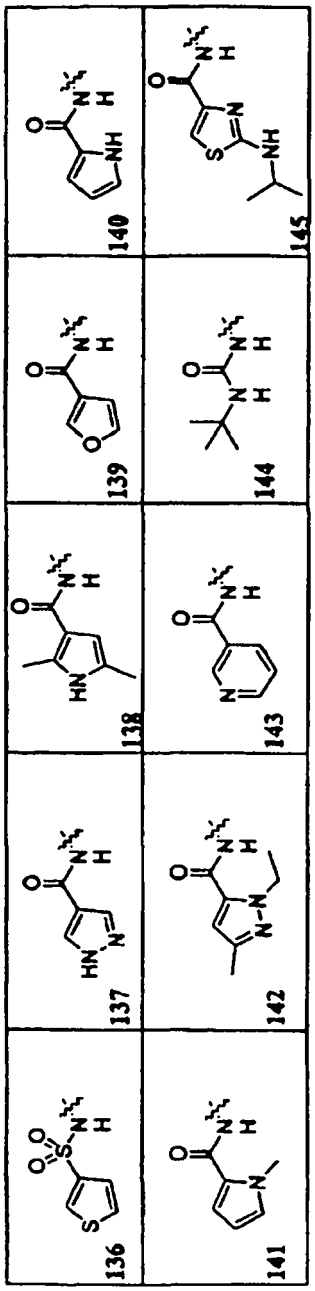


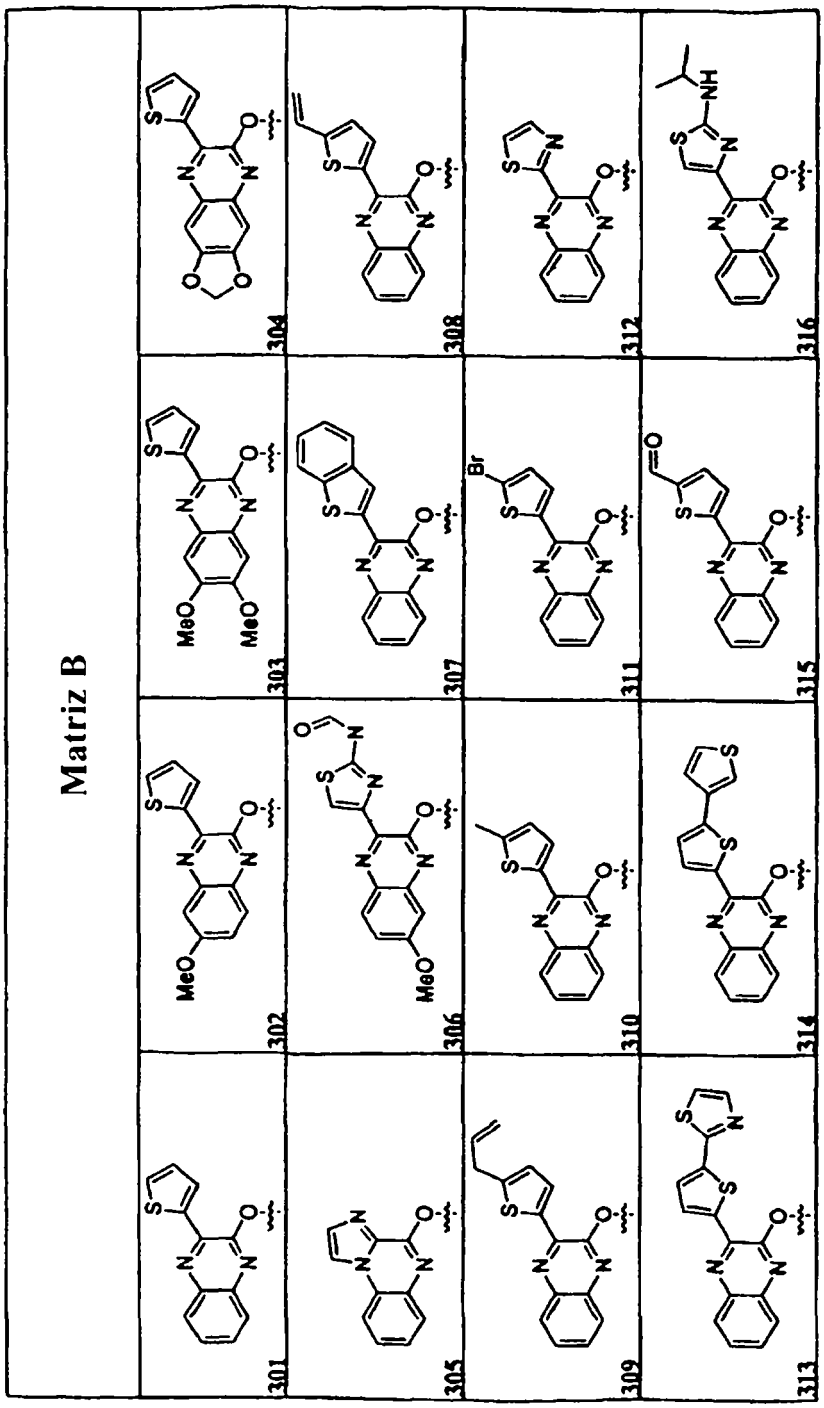
(V),

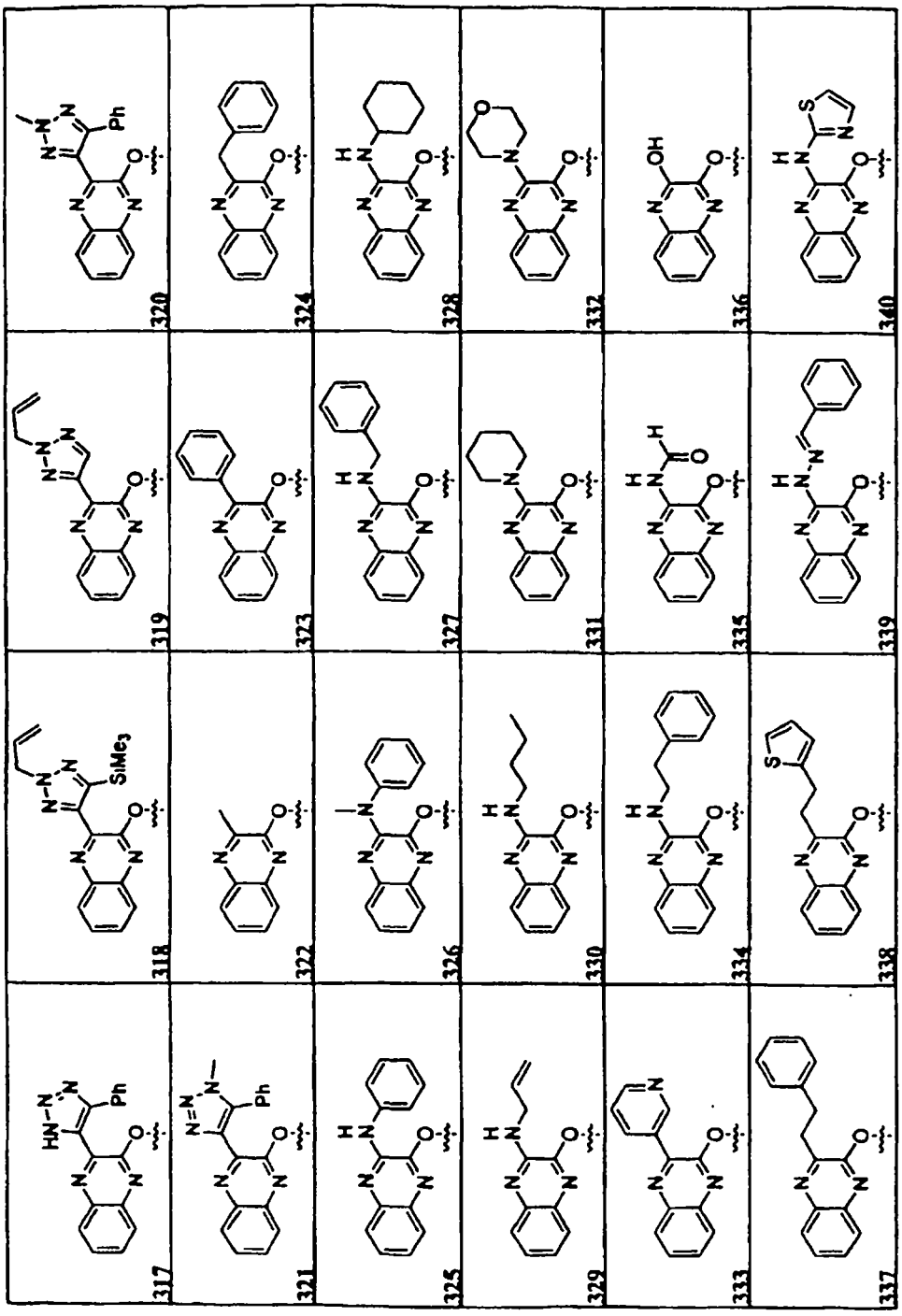
donde A y B son como los definidos en las tablas de la Matriz A y Matriz B:

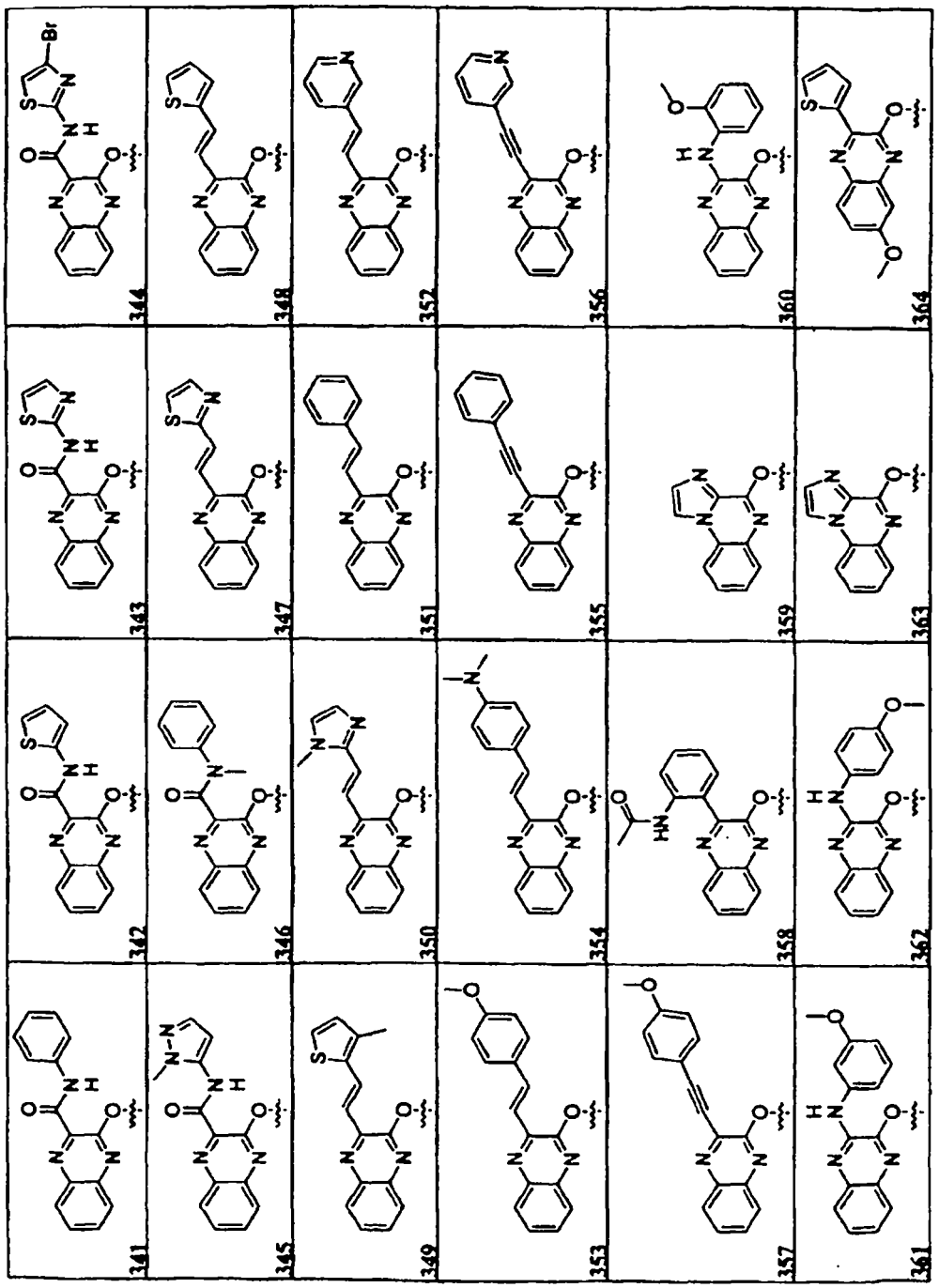
Matriz A

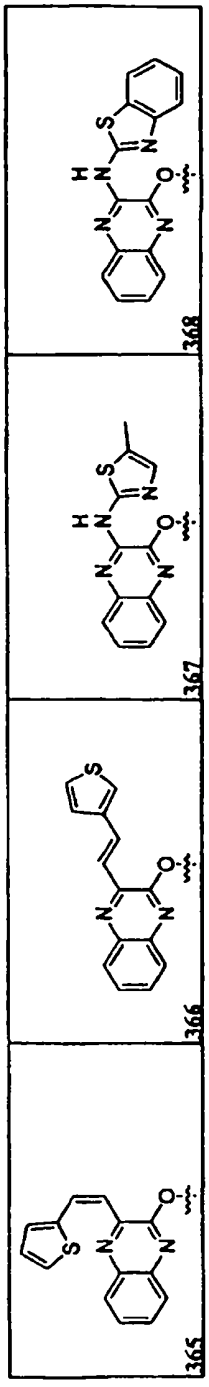
 101	 106	 111	 116	 121	 126	 131	
 102	 107	 112	 117	 122	 127	 132	
 103	 108	 113	 118	 123	 128	 133	
 104	 109	 114	 119	 124	 129	 134	
 105	 110	 115	 120	 125	 130	 135	


140
145
139
144
138
143
137
142
136
141

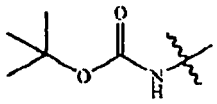
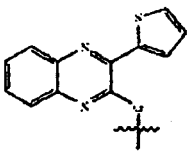
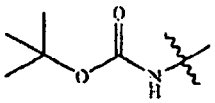
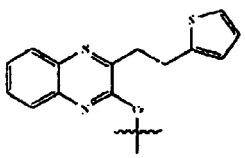
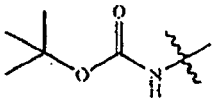
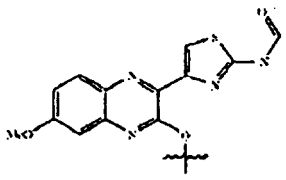
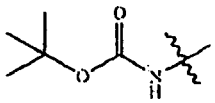
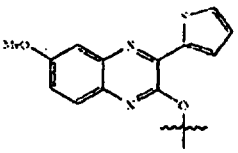
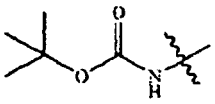
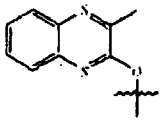
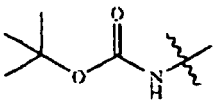
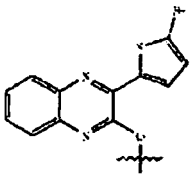
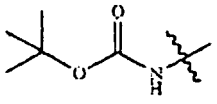
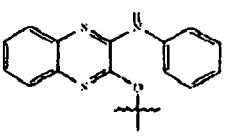

Matriz B
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
MeO
MeO
MeO
Br
O
NH

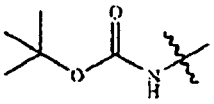
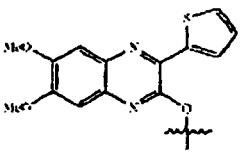
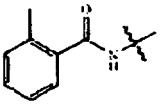
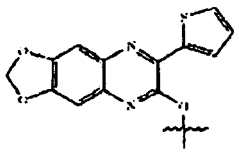
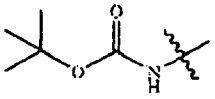
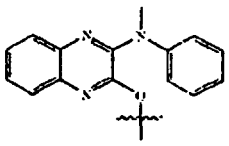
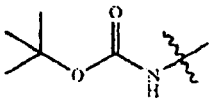
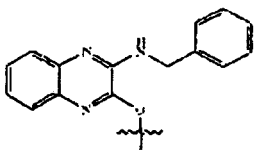
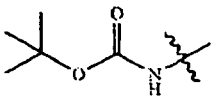
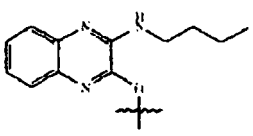
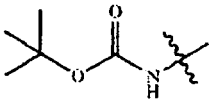
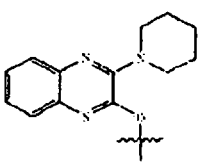
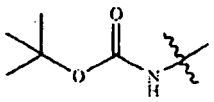
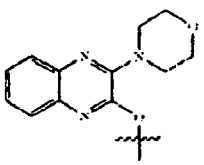


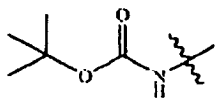
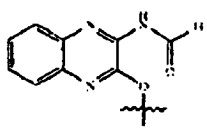
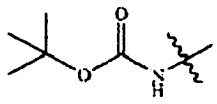
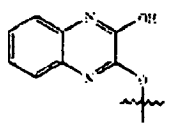
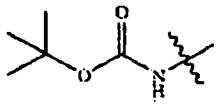
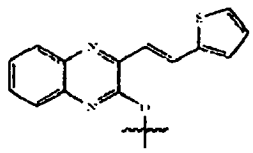
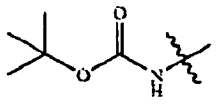
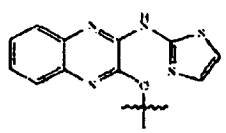
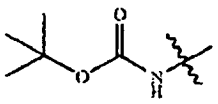
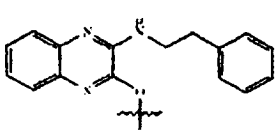
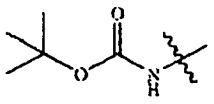
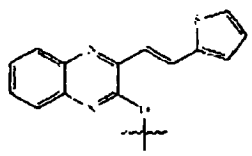
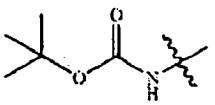
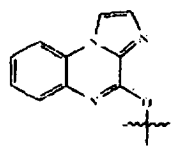

341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364

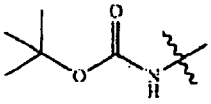
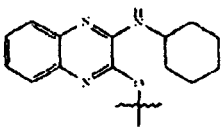
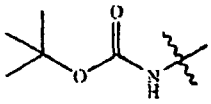
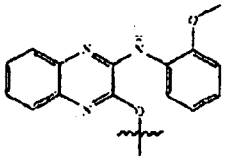
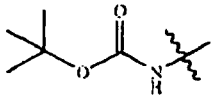
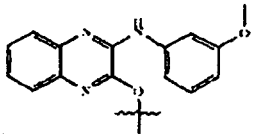
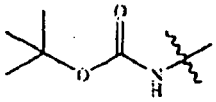
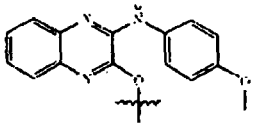
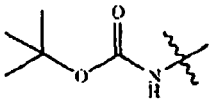
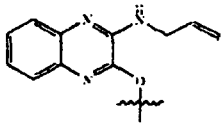
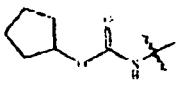
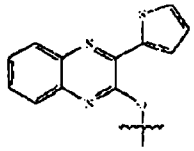
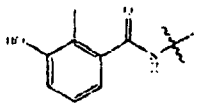
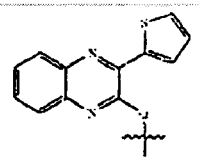
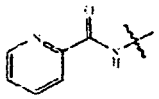
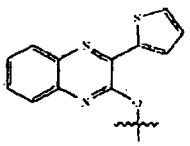

368
367
366
365

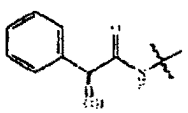
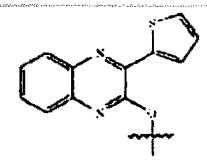
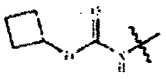
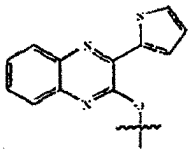
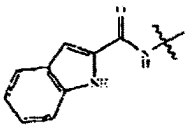
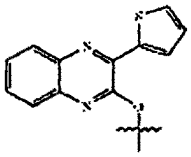
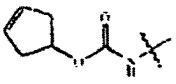
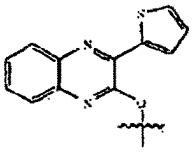
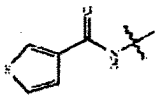
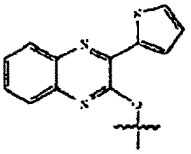
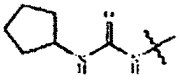
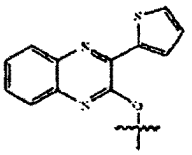
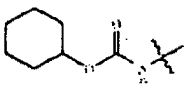
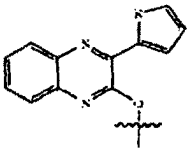
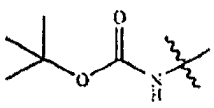
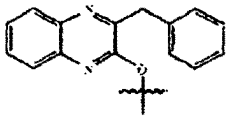
8. Un compuesto de la reivindicación 7 seleccionado de los compuestos números:

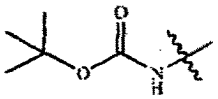
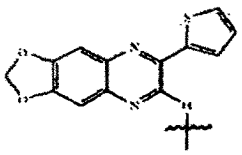
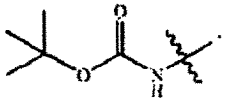
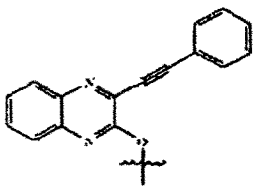
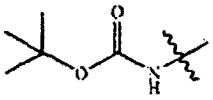
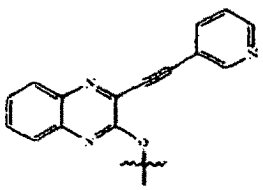
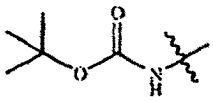
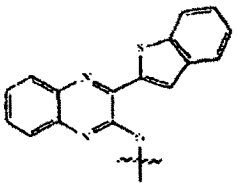
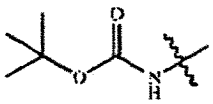
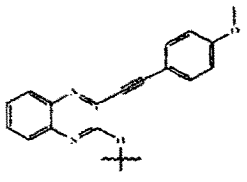
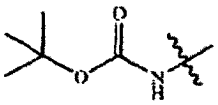
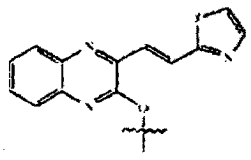
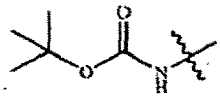
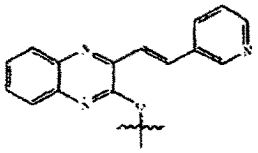
Compuesto No.	A	B
101301		
101358		
101306		
101302		
101322		
101311		
101325		

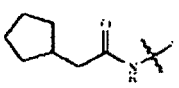
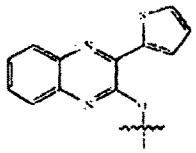
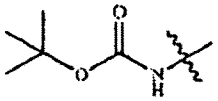
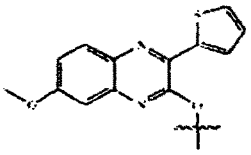
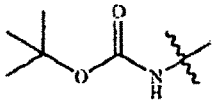
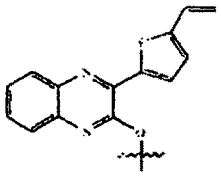
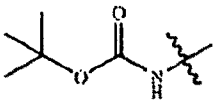
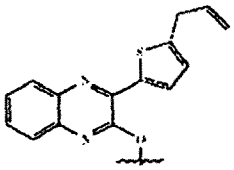
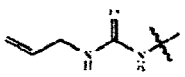
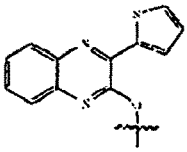
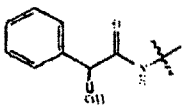
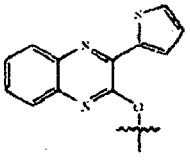
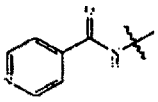
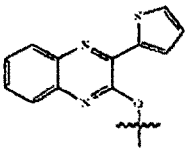
Compuesto No.	A	B
101303		
103304		
101326		
101327		
101330		
101331		
101332		

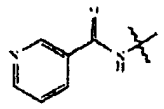
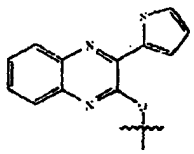
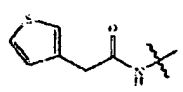
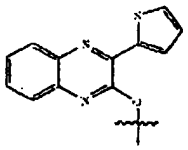
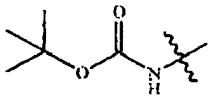
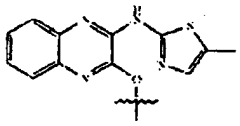
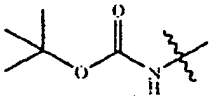
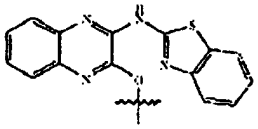
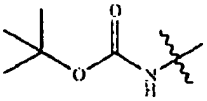
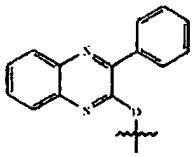
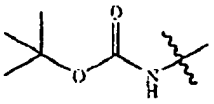
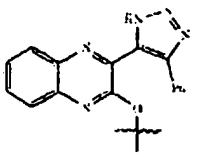
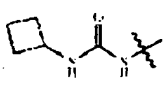
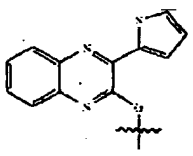
Compuesto No.	A	B
101335		
101336		
101348		
101340		
101334		
101348		
101359		

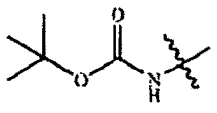
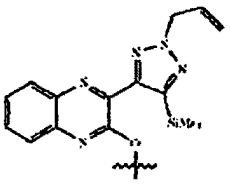
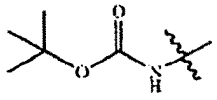
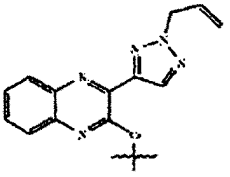
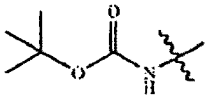
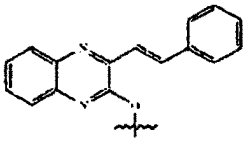
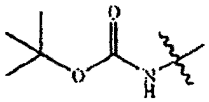
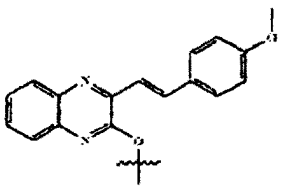
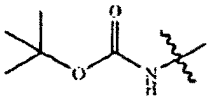
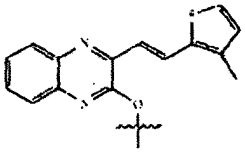
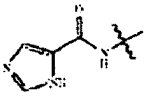
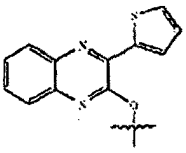
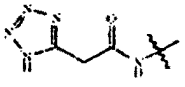
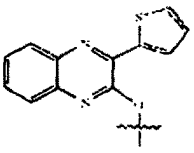
Compuesto No.	A	B
101328		
101360		
101361		
101362		
101329		
105301		
123301		
112301		

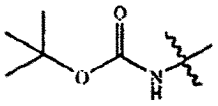
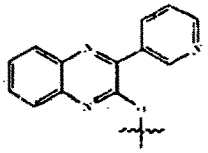
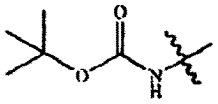
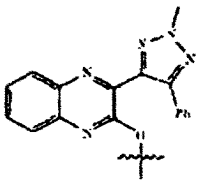
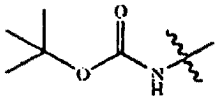
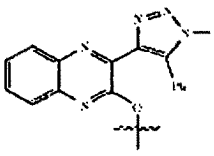
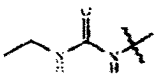
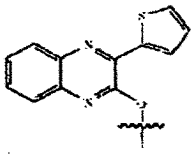
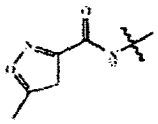
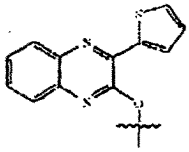
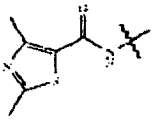
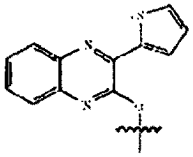
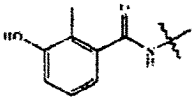
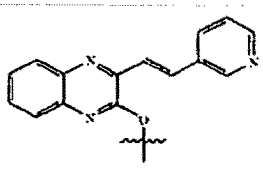
Compuesto No.	A	B
124301		
109301		
122301		
111301		
114301		
107301		
104301		
101324		

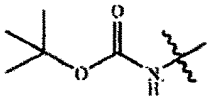
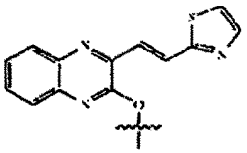
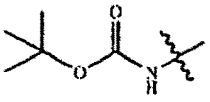
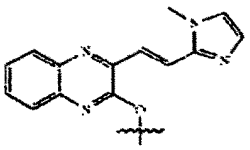
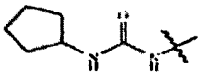
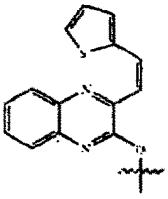
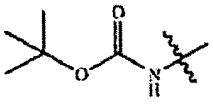
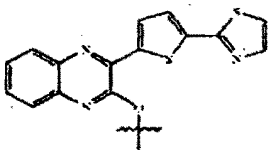
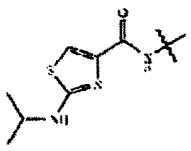
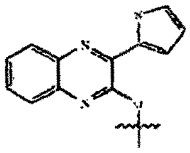
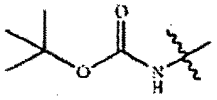
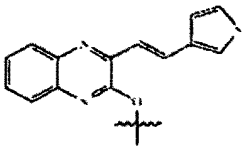
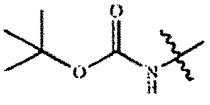
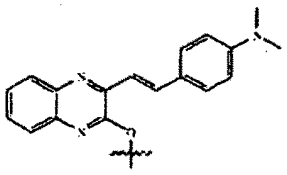
Compuesto No.	A	B
101304		
101355		
101356		
101307		
101357		
101347		
101352		

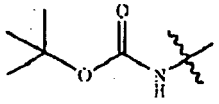
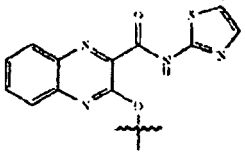
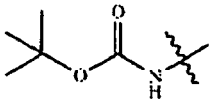
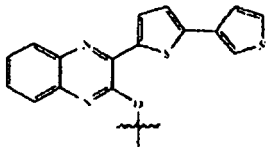
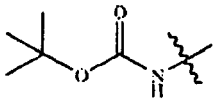
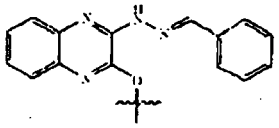
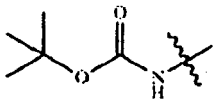
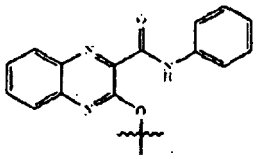
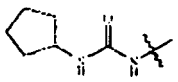
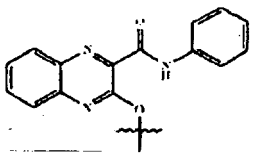
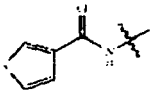
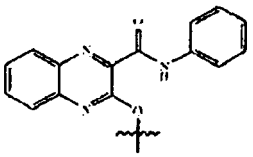
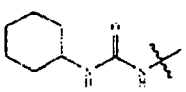
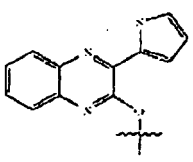
Compuesto No.	A	B
110301		
101364		
101308		
101309		
128301		
124301		
113301		

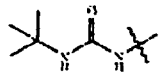
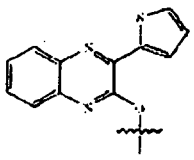
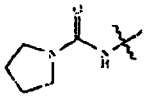
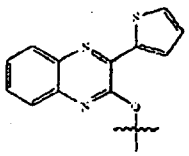
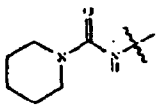
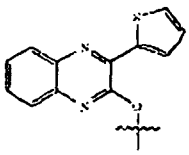
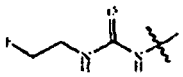
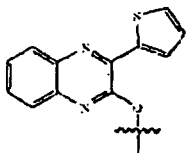
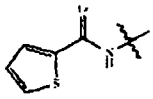
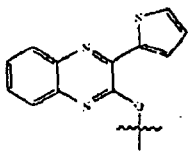
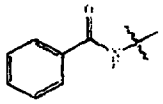
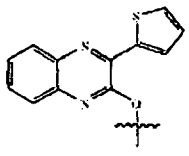
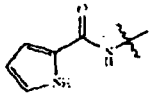
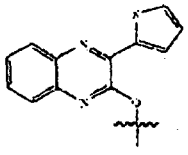
Compuesto No.	A	B
143301		
115301		
101367		
101368		
101323		
101317		
108301		

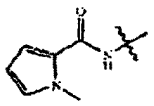
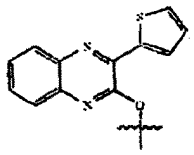
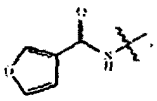
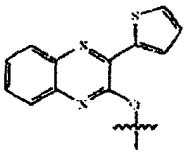
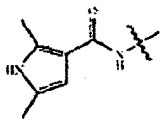
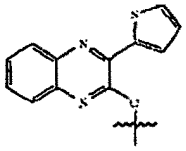
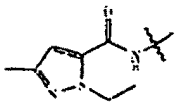
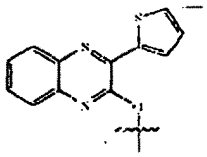
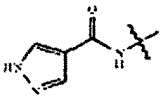
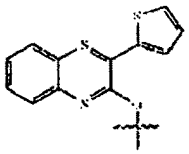
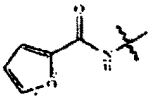
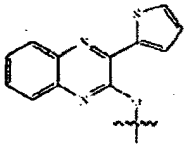
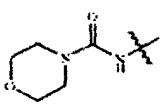
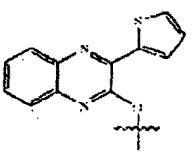
Compuesto No.	A	B
101318		
101319		
101351		
101353		
101349		
118301		
120301		

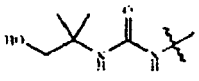
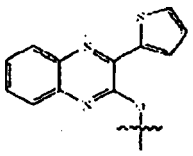
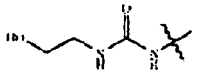
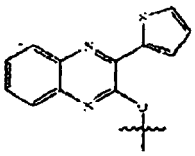
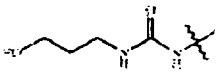
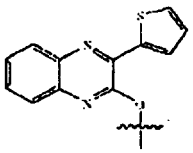
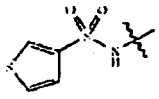
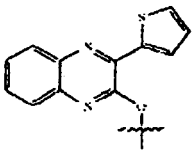
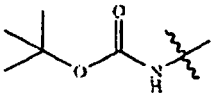
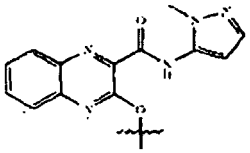
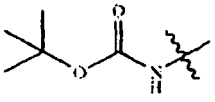
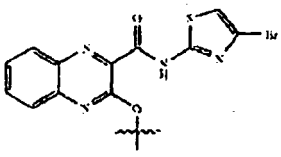
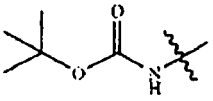
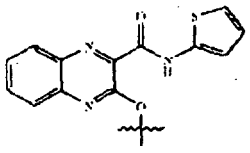
Compuesto No.	A	B
101333		
101320		
101321		
129301		
121301		
117301		
123352		

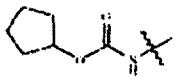
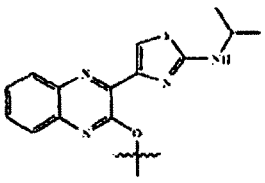
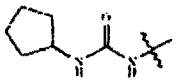
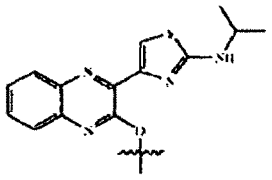
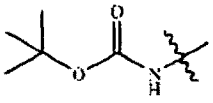
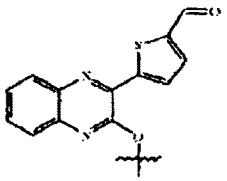
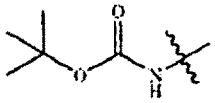
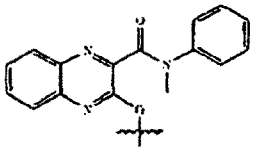
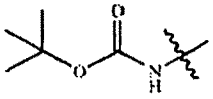
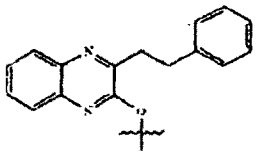
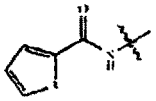
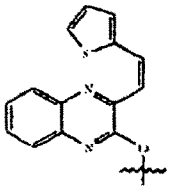
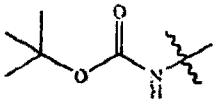
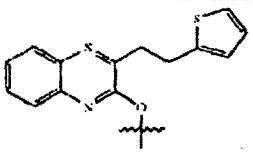
Compuesto No.	A	B
101347		
101350		
107365		
101313		
145301		
101366		
101354		

Compuesto No.	A	B
101343		
101314		
101339		
101341		
107341		
114341		
106301		

Compuesto No.	A	B
144301		
126301		
127301		
130301		
116301		
102301		
140301		

Compuesto No.	A	B
141301		
139301		
138301		
142301		
137301		
135301		
134301		

Compuesto No.	A	B
133301		
131301		
132301		
136301		
101345		
101344		
101342		

Compuesto No.	A	B
105316		
107316		
101315		
101346		
101337		
116365		
101338		

9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad inhibitoria de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 u 8 sola o en combinación con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

10. Uso de una composición farmacéutica como se definió en la reivindicación 9 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C en un sujeto.

11. Composición farmacéutica de la reivindicación 9 para la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C, donde la composición farmacéutica es suministrada en una cantidad inhibitoria de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C.

12. El uso de la reivindicación 10 que comprende además el uso concurrente de un agente adicional contra el virus de la hepatitis C.

13. El uso de la reivindicación 12, donde dicho agente adicional contra el virus de la hepatitis C es seleccionado del grupo que consiste en interferón α, interferón β, ribavarina, y adamantina.

14. El uso de la reivindicación 12, donde donde dicho agente adicional contra el virus de la hepatitis C es un inhibidor de la helicasa, polimerasa, metaloproteasa, o IRES del virus de la hepatitis C.